

Vergaderjaar 2012–2013

**22 112**

## **Nieuwe Commissievoorstellen en initiatieven van de lidstaten van de Europese Unie**

**33 449**

## **EU-voorstel: verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG COM(2012) 369<sup>1</sup>**

**FQ<sup>2</sup>**

## **BRIEF VAN DE STAATSSECRETARIS VAN BUITENLANDSE ZAKEN**

Aan de Voorzitter van de Eerste Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 21 september 2012

Overeenkomstig de bestaande afspraken heb ik de eer u hierbij vijf fiches aan te bieden die werden opgesteld door de werkgroep Beoordeling Nieuwe Commissievoorstellen (BNC).

Fiche 1: Raadsbesluit landen en gebieden overzee («LGO-Besluit»)

Fiche 2: Verordening klinisch geneesmiddelenonderzoek

Fiche 3: Verordening diepzeevisserij noordoostelijke deel Atlantische Oceaan

Fiche 4: Richtlijn Collectief beheer auteurs- en naburige rechten en muziekrechten op internet

Fiche 5: Mededeling Europese Onderzoekruimte

De staatssecretaris van Buitenlandse Zaken,  
B. Knapen

<sup>1</sup> Het COM-document is als bijlage bij deze brief gevoegd; het ligt ook ter inzage gelegd op de afdeling Inhoudelijke ondersteuning onder griffie nr. 151319.

<sup>2</sup> Deze letters hebben alleen betrekking op 22112.

## **Fiche 2: verordening klinisch geneesmiddelenonderzoek**

### **1. Algemene gegevens**

#### *Titel voorstel*

Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG.

#### *Datum Commissiedocument*

17-7-2012

#### *Nr. Commissiedocument*

COM(2012) 369

#### *Prelex*

[http://ec.europa.eu/prelex/detail\\_dossier\\_real.cfm?CL=nl&DosId=201826](http://ec.europa.eu/prelex/detail_dossier_real.cfm?CL=nl&DosId=201826)

#### *Nr. Impact Assessment Commissie en Opinie Impact Assessment Board*

SWD(2012) 200 en 201

#### *Behandelingstraject Raad*

Gezondheidsraad (EPSCO)

#### *Eerstverantwoordelijk ministerie*

Ministerie van VWS

#### *Rechtsbasis, besluitvormingsprocedure Raad, rol Europees Parlement, gedelegeerde en/of uitvoeringshandelingen*

- a) Artikelen 114 lid 3 (interne markt) en 168 lid 4 sub c (volksgezondheid) Verdrag Werking van de Europese Unie (VWEU)
- b) Gekwalificeerde meerderheid in de Raad met medebeslissing van het Europees Parlement
- c) Op basis van voorstel krijgt de Commissie bevoegdheid om verdere gedelegeerde handelingen op te stellen (op basis van art. 27 voorstel) waarbij ze wijzigingen kan aanbrengen in de opzet van het aanvraagdossier (initiële aanvraag en de aanvraag voor een wezenlijke wijziging).

### **2. Samenvatting fiche**

#### *Kern voorstel*

De verordening beoogt met een meer centrale aanpak de indiening en beoordeling van onderzoeksvoorstellen op het terrein van klinisch geneesmiddelenonderzoek in Europa te vereenvoudigen en versnellen. Het voorstel behelst één regelgevend kader c.q. een coherente procedure voor de toelating en uitvoering van klinische proeven, de veiligheidsrapportage en de vervaardiging en etikettering van geneesmiddelen die in een dergelijke proef worden gebruikt. De verordening zal Richtlijn 2001/20/EG (uiteindelijk) geheel vervangen, waarbij het belangrijkste verschil zit in een ruimere gecentraliseerde toetsing enerzijds, en minder

inmenging in de organisatie binnen de lidstaten anderzijds. De verordening schrijft niet langer voor welke instanties bij de beoordeling betrokken dienen te zijn, maar wel welke elementen in een gecoördineerde procedure door een enkele lidstaat worden beoordeeld en binnen welke termijnen dient te worden gereageerd. Ook is een rol voor de Commissie opgenomen ten aanzien van nationale inspecties bij de controle op de uitvoering.

De verordening gaat niet alleen over internationale *multicenterials*, maar ook bijvoorbeeld over nationaal *investigator* geïnitieerd onderzoek. De Commissie benadrukt in haar toelichting dat de ethische kant van de beoordeling van proeven bij de nieuwe verordening een nationale aangelegenheid is en blijft, hoewel het desbetreffende artikel 7 maar zeer beperkte (ethische) toetsingsgronden bij de lidstaten zelf neerlegt. Bovendien verwijst artikel 7 naar Hoofdstuk V waarin gedetailleerde (geharmoniseerde) voorwaarden zijn opgenomen omtrent de toelaatbaarheid van onderzoek met kinderen of wilsonbekwame proefpersonen en onderzoek in noodsituaties.

#### *Bevoegdheidsvaststelling en subsidiariteits- en proportionaliteitsoordeel*

De EU is naar het oordeel van Nederland bevoegd. Nederland heeft een positieve grondhouding ten aanzien van de subsidiariteit van dit wetgevingsvoorstel. Klinische proeven met geneesmiddelen blijken vaak grensoverschrijdend van opzet en derhalve is het goed dat hieraan op het niveau van de Europese Unie aandacht wordt besteed via wetgeving.

Nederland heeft eveneens een positieve houding ten aanzien van de proportionaliteit.

#### *Implicaties/risico's/kansen*

Het doel van de voorgestelde verordening is een versnelling van de toetsing door verplichte coördinatie van belangrijke aspecten daarvan met (erg) korte termijnen, gekoppeld aan stilzwijgende toestemming, één indieningsformat en één centraal Europees indieningspunt onder toezicht van de Europese Commissie.

Een meer geharmoniseerde benadering van de beoordeling kan zeker winst opleveren in de termijnen van de beoordeling, en een vermindering van de werklast (alle lidstaten voeren nu op onderdelen dezelfde toetsing uit). Eén indieningsformat zal het indienen van internationaal uit te voeren studies vereenvoudigen.

Onder Richtlijn 2001/20/EC is de toetsing van geneesmiddelenonderzoek met mensen verdeeld over twee instanties: naast een medisch-ethische commissie (METC) wordt een deel van de beoordeling, met name gericht op de wetenschappelijke en veiligheidsaspecten van het toe te passen geneesmiddel, gedaan door een daartoe aangewezen bevoegde (overheids-)instantie. In Nederland is een grote rol weggelegd voor de METC's en slechts een marginale rol voor de bevoegde instantie, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Op deze wijze hebben we in Nederland zorg gedragen voor een integrale beoordeling die zoveel mogelijk bij één instantie is ondergebracht, en zo aansluiting vindt bij de daar opgebouwde kennis en ervaring.

Andere lidstaten hebben de registratieautoriteiten aangewezen als bevoegde instantie, die een belangrijker deel van het onderzoek toetsen. Het Nederlandse bezwaar tegen een dergelijke opzet was, zoals ook de Europese Commissie heeft onderschreven, dat de registratieautoriteit bij

de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning moet oordelen over de gegevens die op basis van haar eigen eerdere beoordelingen zijn verzameld. In het voorliggende voorstel is niet langer voorgeschreven welke instanties bij de toetsing betrokken moeten zijn, de lidstaten mogen dit zelf vormgeven.

De zeer gecentraliseerde toetsing die in de verordening wordt voorgesteld lijkt te zeer gericht op versnelling van het toetsingsproces, en daardoor onvoldoende omkleed met waarborgen voor de kwaliteit ervan. De kern van de beoordeling zit in de weging van de wetenschappelijke waarde van het onderzoek enerzijds en tegen de risico's en belasting van het onderzoek voor de proefpersonen anderzijds. Waar die weging in Nederland nu door 27 METC's wordt gedaan, commissies waaraan strikte voorwaarden omtrent samenstelling en werkwijze zijn gesteld en waarop voortdurend toezicht op de werkzaamheden wordt gehouden, stelt de nieuwe verordening voor dit centraal te laten plaatsvinden in Europa. Dat betekent dat bij internationale multicenterstudies één lidstaat de beoordeling uitvoert (de andere landen zijn dan aan die beoordeling gebonden en kunnen slechts in zeer beperkte gevallen daarvan afwijken). De wel betrokken maar niet-oordelende lidstaten kunnen wel opmerkingen maken ten aanzien van de toetsing, maar de oordelende lidstaat is in de huidige opzet van de verordening niet gehouden deze over te nemen, zelfs niet erop te reageren. De indiener mag zelf de oordelende lidstaat bepalen. Daarmee ontstaat het risico dat het onderzoek wordt beoordeeld door de minst kritische lidstaat, en de andere lidstaten (inclusief Nederland) verplicht zijn het oordeel over te nemen.

De verordening zal ertoe leiden dat Nederland met twee verschillende wettelijke regimes te maken krijgt voor de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het geneesmiddelenonderzoek – waar de verordening exclusief op ziet – betreft namelijk slechts ongeveer 30 % van alle onderzoek dat in Nederland op basis van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) wordt getoetst. Onduidelijk is of de bestaande infrastructuur in Nederland zodanig kan worden aangepast dat deze in één nieuwe vorm voor toetsing van zowel geneesmiddelenonderzoek als de andere vormen die op basis van de Nederlandse wet beoordeeld moeten worden beschikbaar blijft. Invoering van de verordening zal aanzienlijke veranderingen met zich mee te brengen, met name in de organisatie van de medisch-ethische toetsing en de huidige ICT-infrastructuur.

#### *Nederlandse positie en eventuele acties*

Nederland staat positief ten opzichte van meer samenwerking en harmonisatie op het gebied van de autorisatieprocedure van een klinische proef en aanvullende (nieuwe) regels omtrent veiligheidseisen (bijv. rapportages, monitoren, etikettering en fabriceren). Nederland vindt wel dat enkele aanpassingen en aanvullingen noodzakelijk zijn om de objectiviteit, uniformiteit en kwaliteit van het toetsingsproces – en daarmee voldoende bescherming van de proefpersonen – te waarborgen. Ook t.a.v. de gestelde termijnen is aanpassing noodzakelijk (in verband met de realiseerbaarheid).

### **3. Samenvatting voorstel**

#### *Inhoud voorstel*

Het voorstel volgt in hoofdlijnen dezelfde opzet als de richtlijn die wordt vervangen (2001/20/EC), zodat het bepalingen bevat die in hoofdlijnen zien op de toetsing van voorgenomen onderzoek in twee delen, bepalingen

omtrent werving en «*informed consent*», beperkingen ten aanzien van onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen, en regels met betrekking tot de rapportage van ongewenste voorvallen/ bijwerkingen en de etikettering van de onderzoeksgeneesmiddelen, inspecties en aansprakelijkheid.

De belangrijkste *verschillen* ten opzichte van de richtlijn zijn de volgende:

- één (geharmoniseerd) model voor het in te dienen dossier;
- één portaal voor de indiening, van waaruit verdere verspreiding naar de lidstaten wordt verzorgd en dat gekoppeld is aan een nieuwe EU-databank. De kosten hiervoor worden door de EU gedragen;
- een in twee fasen gesplitste beoordeling, waarbij zoveel mogelijk door één lidstaat in een gecoördineerde procedure wordt gedaan («Deel I»)
  - de conclusies daarvan zijn vervolgens bindend voor alle andere lidstaten – en een per lidstaat uit te voeren deel («Deel II»);
  - deel I omvat de beoordeling van de veiligheid van het te gebruiken product, de juistheid van de methodologie en de wetenschappelijke waarde van het onderzoek afgezet tegen de risico's en belasting voor de proefpersonen;
  - in deel II wordt de informatie beoordeeld die aan proefpersonen wordt verstrekt, de vergoeding aan onderzoekers en proefpersonen, de wijze van werving, de privacy, geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten, de dekking van schade en de verzameling, opslag en gebruik van verzamelde biologische monsters;
- een aparte categorie voor laag-risico onderzoek, met kortere beoordelingstermijnen en geen verplichte schadedekking;
- zeer korte termijnen voor de beoordeling;
- het vergroten van de transparantie met betrekking tot ingediende studies en de resultaten daarvan;
- het vrijlaten van de lidstaten in de interne organisatie van de toetsing, mits de onafhankelijkheid en deskundigheid voldoende is gewaarborgd;
- een door de lidstaten verplicht in te stellen nationaal «waarborgmechanisme» voor de vergoeding van schade aan proefpersonen, als alternatief naast een particuliere verzekering;
- mogelijkheid tot verdeling van de bevoegdheden van de «sponsor» (opdrachtgever) onder verschillende (sub-)organisaties;
- mogelijkheid van de Europese Commissie om inspecties te verrichten.

#### *Achtergrond: impact assessment Commissie*

Drie doelstellingen zijn geformuleerd in de impact assessment (IA) voor de nieuwe verordening:

- 1) het bieden van een modern juridisch *framework* voor de indiening en de beoordeling van aanvragen voor klinische proeven, daarbij rekening houdend met het internationale karakter van deze proeven;
- 2) het voorzien in een wetgevend kader dat bepaalde bestaande problemen aanpakt, in het bijzonder het terugbrengen van zowel de beoordelingstijd als de administratieve lasten bij het jaarlijkse veiligheidsrapport en het instellen van een verplichte schadeloosstelling voor proefpersonen in iedere lidstaat;
- 3) er voor zorgen dat klinische proeven die uitgevoerd worden in landen buiten de EU toch voldoen aan de vereisten van de «goede klinische praktijken».

Door vergelijking van de verschillende mogelijke beleidsinstrumenten, heeft de Commissie in haar IA geconcludeerd dat er een verordening moet komen met één aanvraagprocedure (via een Europees portaal), een duidelijk wetgevend kader met inachtneming van de mogelijkheid tot het reguleren van klinische proeven die buiten de EU worden gehouden.

#### **4. Bevoegdheidsvaststelling en subsidiariteits- en proportionaliteitsoordeel**

##### *a) Bevoegdheid*

Het voorstel is gebaseerd op de artikelen 114 lid 3 VWEU (interne markt) en 168 lid 4 sub c VWEU (volksgezondheid). Nederland kan zich vinden in de gekozen rechtsgrondslag. Bij de regelgeving voor klinische proeven oefent de Unie haar gedeelde bevoegdheid uit op het gebied van de interne markt (artikel 4 lid 2 van het VWEU) en haar aanvullende bevoegdheid op het gebied van volksgezondheid (artikel 6, onder a VWEU).

##### *b) Subsidiariteits- en proportionaliteitsoordeel*

Het subsidiariteitsoordeel is positief. Klinische proeven met geneesmiddelen worden regelmatig in meerdere EU-lidstaten tegelijk uitgevoerd, waarbij de nationale beoordelingsregimes op dit moment nog (erg) verschillend zijn, tot bureaucratie leiden en vertragend kunnen werken op de uitvoering en dus ontwikkeling van nieuwe middelen. Het voorstel beoogt de regels hiervoor te harmoniseren; samenwerking op EU-terrein heeft een duidelijke toegevoegde waarde om de EU als geheel aantrekkelijker te maken op het terrein van de ontwikkeling van geneesmiddelen, zowel intern als naar buiten toe. De «spin-off» zit hem daarbij o.a. in het belang voor de wetenschap en kenniseconomie, het kunnen meedraaien in de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen, dat ook goed is voor het niveau van gezondheidszorg per lidstaat.

Ook het proportionaliteitsoordeel is positief. Nederland beziet de «aanjaagfunctie» van de Commissie als positief nu is gebleken dat de huidige regels niet voldoen en de beoogde harmonisatie door middel van Richtlijn 2001/20/EC niet goed van de is grond gekomen. De «lappendeken» van 27 verschillende beoordelingssystemen in de EU, die is ontstaan door wisselende invullingen die aan de implementatie van de deze richtlijn zijn gegeven, vereist dat er een verordening komt die aspecten als indiening van een aanvraag en de (wetenschappelijke) beoordeling van een aanvraag in de EU gelijk trekt (waarbij de verordening er voor zorgt dat er geen «speelruimte» overblijft bij de interpretatie van de regels).

##### *c) Nederlands oordeel over de voorstellen op het gebied van gedelegeerde en/of uitvoeringshandelingen*

Op basis van de artikelen 27 en 85 van de verordening krijgt de Commissie bevoegdheid om nadere (gedelegeerde) handelingen vast te stellen. Nederland kan hiermee instemmen; het betreft hier de mogelijke aanpassing van technische voorschriften ten aanzien van in te dienen stukken, en is een logisch gevolg van een centraal indieningsportaal. Wel moet goed worden bezien en omschreven welke bevoegdheden de Commissie zich uiteindelijk precies toe-eigent.

#### **5. Financiële implicaties, gevolgen voor regeldruk en administratieve lasten**

##### *a) Consequenties EU-begroting*

Voor beleidsdoeleinden van dit programma wordt in totaal een bedrag van 3 693 000 euro begroot ten laste van het budget van het EU-programma Gezondheid voor groei (2014 – 2020). Daarnaast is er 4 730 000 euro gereserveerd voor personele middelen (via interne

overplaatsingen binnen SANCO). De onderhandelingen over het gezondheidsprogramma en de personele middelen maken voor wat betreft de financiële aspecten integraal onderdeel uit van de onderhandelingen over het Meerjarig Financieel Kader (MFK) 2014–2020. Nederland hecht eraan dat de besprekingen over middelen voor dit programma niet vooruitlopen op de integrale besluitvorming betreffende het MFK, waarbij de Nederlandse inzet een substantiële vermindering van de Nederlandse afdrachten aan de EU is en een hervormde begroting die is toegespitst op de prioriteiten van dit decennium.

*b) Financiële consequenties (incl. personele) voor rijksoverheid en/ of decentrale overheden*

De centrale indiening betekent dat de bestaande infrastructuur op het terrein van registratie en indiening in Nederland aangepast zal moeten worden, alsook de daaraan gekoppelde openbaarmaking van gegevens en registratie van beoordelingen. Ook het creëren van een communicatiestructuur ten behoeve van de centrale beoordeling zal kosten met zich meebrengen.

Mogelijk leidt de instelling van een «nationaal waarborgmechanisme» (artikel 73) tot een financiële consequentie voor VWS. Afhankelijk van de gekozen invulling is mogelijk dat de overheid hierbij (al dan niet tijdelijk) garanties moet afgeven in de fase van bufferopbouw, en in het meest verstrekkende geval zelf verantwoordelijk is voor de organisatie van de waarborg. Uitkering van schade blijft evenwel budgetneutraal – of kan zelfs een besparing opleveren – door de bezuiniging op de premielast voor onderzoek dat uit publieke middelen wordt gefinancierd. Daarnaast bestaat de mogelijkheid tot premieheffing voor onderzoek met commerciële doeleinden en het heffen van een vergoeding (art. 82 v.).

Aangezien de nationale inspecties de regels van de verordening moeten gaan handhaven, is het mogelijk dat extra bezetting bij de IGZ noodzakelijk is.

Alle budgettaire gevolgen worden ingepast op de begroting van het/de beleidsverantwoordelijk(e) departement(en), conform de regels van de budgetdiscipline.

*c) Financiële consequenties (incl. personele) voor bedrijfsleven en burger*

Voor het bedrijfsleven zal de aanpassing van interne systemen en procedures ten behoeve van de centrale indiening op korte termijn een investering vereisen. Op lange termijn betekent de enkelvoudige indiening een kostenbesparing, ook de gecoördineerde beoordeling en beoogde snellere doorlooptijden van de procedure zouden een aanzienlijke besparing moeten opleveren.

*d) Gevolgen voor regeldruk/administratieve lasten voor rijksoverheid, decentrale overheden, bedrijfsleven en burger*

Invoering van de verordening leidt niet tot meer regeldruk, maar wel tot andere regels. Zo vergt invoering bereidheid van «veldpartijen» en waarschijnlijk de nodige stuurmanskunst van de rijksoverheid bij de handhaving van de nieuwe regelgeving.

## **6. Implicaties juridisch**

*a) Consequenties voor nationale en decentrale regelgeving en/of sanctionering beleid (inclusief toepassing van de lex silencio positivo)*

Inwerkingtreding van deze verordening betekent dat de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) moet worden aangepast, in ieder geval door het schrappen van paragraaf 5a (art. 13a tot en met q) dat aanvullende regels stelt voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen (in de WMO is Richtlijn 2001/20/EC geïmplementeerd). Verder zal harmonisatie van de andere regels van deze wet wenselijk zijn om het procedurele onderscheid tussen wel- en niet geneesmiddelenonderzoek zo klein mogelijk te houden (tweederde van het onderzoek dat binnen de reikwijdte van de wet valt is geen geneesmiddelenonderzoek).

In de verordening zijn in hoofdstuk II (toelatingsprocedure voor een klinische proef) «stilzwijgende goedkeuringen» opgenomen (lex silencio positivo – zie bijv. in artikel 5 lid 4 en artikel 8 lid 4), die ertoe leiden dat bij het uitblijven van een reactie binnen een vastgestelde termijn de goedkeuring geacht wordt te zijn gegeven. Dergelijke bepalingen bestaan op dit moment in Nederland, echter alleen ten behoeve van een zeer beperkte toets op bijwerkingen van het te onderzoeken geneesmiddel, en worden in de praktijk niet toegepast (er wordt dus altijd een beschikking uitgestuurd op wens van zowel de indiener als het bestuursorgaan). Voor zover de beoordeling zoals in de verordening voorgesteld gecoördineerd wordt uitgevoerd, en andere lidstaten stilzwijgend met de resultaten van die beoordeling akkoord kunnen gaan, is van essentieel belang dat de kwaliteit van die beoordeling wordt gewaarborgd en gecontroleerd, en er mechanismen zijn ter formalisering van de inmenging van de betrokken lidstaten in het toetsingsproces.

*b) Voorgestelde implementatietermijn (bij richtlijnen), dan wel voorgestelde datum inwerkingtreding (bij verordeningen en beschikkingen) met commentaar t.a.v. haalbaarheid*

Voorstel voorziet inwerkingtreding van de verordening in 2016.

*c) Wenselijkheid evaluatie-/horizonbepaling*

Een evaluatiebepaling is niet in de verordening opgenomen (maar is wel wenselijk – bijv. 5 jaar na inwerkingtreding van de verordening).

## **7. Implicaties voor uitvoering en handhaving**

*a) Uitvoerbaarheid*

De rol van de in Nederland bij de toetsing betrokken partijen in het nieuwe proces zal nader moeten worden vastgesteld. In vervolg daarop zijn maatregelen nodig ter uitvoering van de nieuwe rol. Belangrijkste element daarbij is de onderlinge organisatie en zowel interne als naar andere lidstaten toe gerichte communicatie. Verder zullen de organisaties en onderzoekers getraind moeten worden in de consequenties van het (nieuwe) wetgevend kader (met name op het terrein van de nieuwe grensoverschrijdende toetsingsstructuur en de snelheid van de dwingende termijnen) en zijn aanpassingen van het bestaande (of een nieuw) ICT-systeem nodig voor de verspreiding van Europees ingediende aanvragen.



## b) Handhaafbaarheid

De Commissie eigent zich in het voorstel controle- en inspectietaken toe (op basis van artikel 76). Nederland vraagt zich af waarom hiervoor is gekozen, en wie gaat toezien dan wel handhaven in andere lidstaten als de regels van de verordening niet goed worden uitgevoerd. Evenwel zullen de nationale inspecties de regels van de verordening moeten gaan handhaven; hiervoor is artikel 75 in het leven geroepen («inspecties door een lidstaat»). De bezetting van de IGZ zal hiervoor tegen het licht moeten worden gehouden en waarschijnlijk moeten worden uitgebreid.

## 8. Implicaties voor ontwikkelingslanden

De Commissie acht het van belang dat onderzoek dat buiten de EU wordt uitgevoerd, wel volgens de principes van *Good Clinical Practice* (GCP) en *Good Laboratory Practice* (GLP) worden opgezet en uitgevoerd, zowel voor wat betreft klinische als preklinische data. Deze voorwaarde is niet nieuw, want verwezen wordt naar een al in de Richtlijn 2001/83/EC tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik opgenomen bepaling. Daar staat dat bij de toetsing moet worden nagegaan dat klinische proeven buiten de EU uitgevoerd moeten voldoen aan GCP en ethische principes, zoals vastgelegd in Richtlijn 2001/20/EC en bijvoorbeeld de Verklaring van Helsinki. De ethische principes zoals opgenomen in de richtlijn zullen in de nieuwe verordening worden opgenomen. Wel nieuw is dat de Commissie de mogelijkheid opgenomen heeft om zelf controles te verrichten om na te gaan (artikel 76) of het regelgevingssysteem van derde landen aan deze waarborgen voldoet, alsook aan de eisen van GLP voor preklinische data (artikel 25 lid 3).

## 9. Nederlandse positie

Nederland onderschrijft de ambitie van de Commissie en daarom ook het streven naar hogere efficiëntie van de aanvraag en de beoordeling van een klinische proef en het verminderen van de bureaucratie hierbij. Ook is het van mening dat het voorstel goede aanknopingspunten biedt om de kwaliteit van het klinisch geneesmiddelenonderzoek te verhogen. Nederland vraagt hierbij wel aandacht voor het feit dat ook in de toekomst veel klinische studies nationaal blijven en dat het systeem hiervoor ook geëigend moet zijn. Nederland zal zich er wel voor inzetten dat er aanvullende kwaliteitseisen komen in de verordening wat betreft de beoogde geharmoniseerde regels rond de beoordeling.

Aandachtspunt is de inrichting van het Nederlandse toetsingssysteem, waarbij de beoordeling zoveel mogelijk door één instantie wordt verzorgd zodat de met elkaar verbonden medisch-wetenschappelijke en medisch-ethische toetsing wordt gedaan door één van de 27 Medisch-Ethische Toetsings Commissies (METC's). De vraag is of dit Nederlandse systeem zich wel kan blijven houden met de voorgestelde nieuwe wijze van toetsing van een klinische proef. Belangrijk verschil met de eerdere Richtlijn uit 2001 is dat niet langer wordt aangegeven door welke instanties de beoordeling moet worden gedaan. De Commissie onderschrijft dat wetenschap en ethiek niet kunnen worden gescheiden, zodat de lidstaten vrij zijn te bepalen wie welke onderdelen toetst.

Het voorstel van de Commissie behelst wel het uit elkaar trekken van de beoordeling in twee delen. In het eerste deel vindt de kerntoetsing plaats van de wetenschappelijke waarde (de veiligheid van het toe te passen middel, de methodologie van het onderzoek en de klinische relevantie)

afgezet tegen de risico's en belasting voor de proefpersonen. Een (coördinerende) *reporting member state*, aangewezen door de indiener, verzorgt dit deel van de beoordeling. De mogelijkheden tot bemoeienis van andere deelnemende lidstaten wordt in deze fase aanzienlijk beperkt. Slechts in uitzonderingsgevallen bestaat de mogelijkheid als lidstaat om niet mee te doen (mogelijkheid van «opt-out» – zie artikel 7 lid 3 en artikel 8 lid 2 van de verordening). Volgens het laatste artikel kan een lidstaat wat betreft de wetenschappelijke aspecten van de beoordeling alleen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat als er belangrijke verschillen zijn tussen de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat en in de rapporterende lidstaat (waardoor een proefpersoon een minder goede behandeling krijgt dan gangbaar bij een «normale klinische praktijk») of als er een inbreuk is op de nationale wetgeving als bedoeld in artikel 86 van de verordening (therapie met cellen). De formulering van artikel 7 lid 3 is daarnaast niet helder; zo vraagt Nederland zich af wat er gebeurt als de opdrachtgever weliswaar een aanvullende toelichting geeft, maar die voor de betrokken lidstaat nog steeds onvoldoende is bij de beoordeling van de nationale aspecten van de aanvraag.

Het tweede deel van de toetsing wordt per lidstaat uitgevoerd, en betreft een limitatieve opsomming van met name de vergoedingen die worden verstrekt aan proefpersonen en onderzoekers, de geschiktheid van de onderzoekers en faciliteiten, de werving van en informatieverstrekking aan proefpersonen en voorwaarden voor de opslag en gebruik van humaan materiaal.

Eenzijds laat het voorstel de mogelijkheid open dat in Nederland beide beoordelingen door dezelfde instantie worden verricht, of althans door een zelf te definiëren samenwerking tussen instanties. Daarmee ontstaat ruimte om de toetsing zoveel mogelijk te laten aansluiten op de bestaande praktijk, en gebruik te maken van de daarin aanwezige ervaring en deskundigheid. Anderzijds heeft de gecoördineerde aanpak tot gevolg dat de eerste fase van beoordeling – de weging van de wetenschappelijke kwaliteiten tegen de verwachte risico's en belasting – in een aanzienlijk aantal gevallen door andere lidstaten zal worden verzorgd, en Nederland aan die beoordeling in beginsel zal zijn gehouden. Met het oog op de aan de toetsing gekoppelde waarborging van de veiligheid van in Nederland bij het onderzoek betrokken proefpersonen, is daarvoor noodzakelijk dat de kwaliteit van deze beoordeling in alle lidstaten van eenzelfde niveau is. Ook heeft Nederland een verantwoordelijkheid om de veiligheid van proefpersonen in landen buiten de EU te beschermen. De verordening geeft echter minimale voorwaarden aan de beoordelaars, met name gericht op hun onafhankelijkheid. Er zijn derhalve aanvullende maatregelen noodzakelijk om de kwaliteit van de toetsing te waarborgen. Voor zover daarin niet kan worden voorzien, zal een ruimere invloed van alle deelnemende lidstaten in de gecoördineerde toetsing nodig zijn. Tenslotte zou ook gekozen kunnen worden voor meer mogelijkheden om af te wijken van het gegeven gecoördineerde oordeel, ook al wordt daarmee de doelstelling tot versnelling van de procedure wel ondergraven ten faveure van veiligheid en kwaliteit.

Bovenstaande leidt tot de conclusie dat Nederland akkoord kan gaan met een centraal Europees beoordelingssysteem, mits de kwaliteit hiervan betrouwbaar is en de randvoorwaarden worden vastgelegd. Zo kan de kwaliteit worden versterkt door de beoordeling in de gecoördineerde opzet aan twee lidstaten toe te wijzen. Met een dergelijke vorm van samenwerking is ruime ervaring opgedaan bij de beoordeling van registratiedossiers, die heeft laten zien dat de onderlinge controle zeer effectief is om de kwaliteit te waarborgen.

De aan de door de lidstaten op te zetten gecoördineerde toetsing te koppelen randvoorwaarden zijn voor Nederland in ieder geval: transparantie, onafhankelijkheid van alle betrokkenen, heldere criteria met betrekking tot opleiding en nascholing, certificering van de beoordelingsinstanties (inclusief de mogelijkheid om het certificaat te ontnemen) en het invoeren van een onderling controlesysteem (*audit* en *monitoring*). Tot slot zou naast een *opt-out* ook ruimte moeten zijn voor een formeel bezwaarsysteem, waarbij lidstaten die niet de gecoördineerde toetsing uitvoeren maar wel betrokken zijn, kanttekeningen kunnen plaatsen.

De realisatie van één Europees portaal zal tot aanpassing van het Nederlandse »ToetsingOnline« leiden, dan wel deze voor geneesmiddelenonderzoek overbodig maken. ToetsingOnline is het elektronische portaal dat is ontwikkeld ten behoeve van de verzameling van gegevens omtrent in Nederland ingediend onderzoek (geneesmiddelen en niet-geneesmiddelenonderzoek), de registratie van beoordelingen daarvan en de openbaarmaking van onderzoeksinformatie.

De verordening brengt belangrijke coördinatietaken onder bij de Commissie. Nederland vraagt zich hierbij af of overwogen is deze taken (deels) onder te brengen bij bijv. de *European Medicines Agency* (EMA). De EMA beschikt immers over logistieke kennis en ervaring voor coördinatie en toezicht op een geneesmiddelenproces. Dit zou ook met zich meebrengen dat de budgettaire implicaties van de verordening worden beperkt.

Van belang is nog op te merken dat dezelfde beperkingen worden gesteld aan onderzoek met wilsonbekwamen en met minderjarigen als in de huidige richtlijn. Zoals ook nu het geval is, zijn die voor wilsonbekwamen strenger dan voor minderjarigen. Nederland pleit ervoor de eisen voor onderzoek met wilsonbekwamen gelijk te trekken met de eisen voor onderzoek met minderjarigen, zodat de mogelijkheden voor onderzoek met wilsonbekwamen niet beperkter zijn dan voor onderzoek met minderjarigen. Voor beide groepen moet innovatie in gelijke mate mogelijk zijn. De gebruikte formuleringen zijn destijds onder grote tijdsdruk tot stand gekomen. In de huidige WMO en in het wetsvoorstel ter wijziging van de WMO geldt voor beide groepen een zelfde regime. In de toelichting bij het wetsvoorstel wordt toegezegd dat Nederland bij de aanpassing van de Geneesmiddelenrichtlijn zal pleiten voor aanpassing van de eisen voor onderzoek met wilsonbekwamen in de hiervoor beschreven zin.

Voor wat betreft de schadeloosstelling van proefpersonen stelt de Commissie voor in elke land tot een nationaal waarborgmechanisme te komen (artikel 73). Nederland vraagt zich af in hoeverre daarbij de overheid verantwoordelijk wordt geacht dat mechanisme zelf in te stellen. Nederland onderschrijft het belang van een toegankelijk en eenvoudig systeem van compensatie voor schade geleden door proefpersonen; thans onderzoekt de overheid zelf alternatieven voor de verzekeringsplicht, nu bij de evaluatie ervan eerder dit jaar gebleken is dat er in de huidige vorm behoorlijke bezwaren aan kleven. Tegelijk acht Nederland het van belang dat het risico gedragen wordt door de partijen die het risico hebben gecreëerd: de opdrachtgevers. Het kosteloos ter beschikking stellen van de schadecompensatie voor onderzoek dat niet gericht is op het krijgen van een handelsvergunning (dit betreft met name academisch onderzoek) sluit aan bij het ontbreken van een winsttoogmerk bij de reeds in Nederland bestaande praktijk van waarborgfondsen voor letselschade in ziekenhuizen, waar ruim 95 % van alle ziekenhuizen zich bij heeft aangesloten. De Commissie heeft aangegeven dat het nationaal mechanisme is bedoeld als alternatief voor een verzekering, en daarmee naast

de verzekeringsoptie zal bestaan. Niet voorgeschreven is wie dit alternatief aanbiedt, als het maar aanwezig is voor onderzoek dat niet op geneesmiddelregistratie is gericht – bedoeld wordt op academisch onderzoek. De gedachte hierachter is dat het zonde is om geld uit publiek gefinancierd onderzoek te besteden aan dure in de markt af te nemen proefpersonenverzekeringen, nu de premielast daarvan niet in redelijke verhouding staat tot de schadelast (naar berekening van de Commissie wordt er in heel Europa jaarlijks ongeveer 75 miljoen euro aan premies geïnd, waarvan slechts enkele tonnen aan schadelast wordt uitgekeerd).

Wat betreft de gevolgen voor de begroting van het voorstel, verwijst de Commissie in de toelichting in hoofdstuk 4 (gevolgen voor de begroting) onder meer naar kosten voor de uitvoering van inspecties en het opvoeren van controles. Nederland kan hiermee niet akkoord gaan; zo financieren de lidstaten immers op twee manieren de inspecties (én via de nationale inspectiediensten én via de Commissie). Bovendien ontnemt dit de mogelijkheid om via tarieven de inspecties te financieren (een voorgestelde optie die in artikel 82 en 83 wordt geboden).