



EUROPESE COMMISSIE

Brussel, 17.7.2012
SWD(2012) 201 final

WERKDOCUMENT VAN DE DIENSTEN VAN DE COMMISSIE

**SAMENVATTING VAN HET EFFECTBEOORDELINGSVERSLAG OVER DE
HERZIENING VAN DE RICHTLIJN INZAKE KLINISCHE PROEVEN
(RICHTLIJN 2001/20/EG)**

Begeleidend document bij het

**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**

{COM(2012) 369 final}
{SWD(2012) 200 final}

WERKDOCUMENT VAN DE DIENSTEN VAN DE COMMISSIE

SAMENVATTING VAN HET EFFECTBEOORDELINGSVERSLAG OVER DE HERZIENING VAN DE RICHTLIJN INZAKE KLINISCHE PROEVEN (RICHTLIJN 2001/20/EG)

Begeleidend document bij het

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

1. BESCHRIJVING VAN DE PROBLEMEN

1. Een klinische proef in de zin van de Richtlijn inzake klinische proeven is een bij mensen uitgevoerd onderzoek waarbij geneesmiddelen, op basis van een onderzoeksprotocol, op andere wijze dan in de normale klinische praktijk worden gebruikt. Aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen en publicaties in medische tijdschriften berusten op gegevens die in klinische proeven zijn gegenereerd. Daarom zijn klinische proeven van cruciaal belang voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en de verbetering van geneeskundige behandelingen.
2. Op klinische proeven is Richtlijn 2001/20/EG (“de Richtlijn inzake klinische proeven”) van toepassing. De richtlijn heeft met name tot doel bij klinische proeven de veiligheid en de rechten van de proefpersonen te waarborgen en ervoor te zorgen dat de gegenereerde gegevens betrouwbaar en robuust zijn.
3. Alle belanghebbenden (uiteenlopend van patiënten tot onderzoekers en bedrijven) wezen erop dat de Richtlijn inzake klinische proeven de aantrekkelijkheid van patiëntgericht onderzoek en daarmee gerelateerde studies in de EU in belangrijke mate heeft geschaad. Het aantal aanvragen voor klinische proeven in de EU is dan ook teruggelopen van 5 028 in 2007 tot 4 400 in 2010. Deze tendens is een belangrijke aderlating voor het concurrentievermogen van Europa op het gebied van klinisch onderzoek en heeft een grote weerslag op de ontwikkeling van nieuwe en innovatieve behandelingen en geneesmiddelen. De belangrijkste genoemde problemen betreffen de volgende punten:
4. Afzonderlijke indiening, uiteenlopende beoordelingen en uiteenlopende voorschriften voor de follow-up voor aanvragen van klinische proeven. Voor klinische proeven geldt een toelatingsprocedure (indiening en beoordeling) en zijn er voorschriften voor follow-up en toezicht. De indiening, beoordeling en voorschriften voor de follow-up voor *dezelfde* klinische proef worden in de verscheidene lidstaten volledig afzonderlijk uitgevoerd. Bovendien zijn er binnen elke lidstaat twee verschillende instanties bij betrokken: de nationale bevoegde autoriteit en een of meer ethische commissies. Dit systeem verhoogt de administratieve belasting en leidt

tot lastige obstakels voor onderzoek, waardoor de toegang tot innovatieve, en mogelijk levensreddende, behandelingen wordt vertraagd.

5. Meer moeilijkheden bij de uitvoering van klinische proeven doordat de voorschriften niet op praktische overwegingen en behoeften zijn afgestemd. De veiligheidsrisico's die patiënten bij klinische proeven lopen, kunnen sterk uiteenlopen en hangen met name af van de bestaande kennis over en ervaring met het te testen geneesmiddel (het "geneesmiddel voor onderzoek" - GVO). Het is cruciaal dat er rekening mee wordt gehouden of het GVO reeds in de EU of elders is toegelaten. Deze verschillende risiconiveaus zijn in de Richtlijn inzake klinische proeven onderbelicht gebleven en er wordt onvoldoende rekening mee gehouden. De in de richtlijn opgenomen verplichtingen en beperkingen gelden dan ook merendeels ongeacht het veiligheidsrisico dat de proefpersonen lopen en de voorschriften berusten niet op praktische overwegingen en behoeften.
6. Betrouwbaarheid van klinische onderzoeksgegevens in een gemondialiseerde onderzoekscontext. Bij het klinisch onderzoek is een mondialiseringstendens aan de gang, waarbij het onderzoek met name naar opkomende economieën wordt verplaatst. Wereldwijd klinisch onderzoek komt ten goede aan de deelnemende landen, hun bevolking en de mondiale volksgezondheid. De mondialisering van het klinisch onderzoek levert echter ook problemen op wanneer het gaat om het toezicht op de naleving van goede klinische praktijken (GKP).

2. SUBSIDIARITEITSANALYSE

7. De wetgeving van de Unie inzake klinische proeven berust op artikel 114 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). Op grond van dat artikel oefent de EU een gedeelde bevoegdheid uit.
8. Als er geharmoniseerde voorschriften zijn, kan in aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in de EU worden verwezen naar de resultaten en bevindingen van klinische proeven. Dit is van essentieel belang omdat praktisch alle grotere klinische proeven in meer dan een lidstaat worden uitgevoerd. Om dit aspect te regelen bevat de Richtlijn inzake klinische proeven uitvoerige EU-voorschriften waaraan klinische proeven moeten voldoen.
9. Hoewel regelgeving voor klinische proeven in overeenstemming is met het subsidiariteitsbeginsel, moet bij de formulering van beleidsopties rekening worden gehouden met de grenzen die in de Verdragen zijn opgenomen: het Verdrag stelt grenzen aan de harmonisatie van ethische aspecten (het gaat hierbij met name om de noodzaak om "geïnformeerde toestemming" van de proefpersoon te verkrijgen). Ook zijn er diverse aspecten die van wezenlijk nationale aard zijn, zoals de regels voor het bepalen van de "wettelijke vertegenwoordiger" van een proefpersoon en de regels voor de aansprakelijkheid voor schade die een proefpersoon heeft geleden.

3. DOELSTELLINGEN

- **Doelstelling 1:** totstandbrenging van een modern regelgevingskader voor de indiening, beoordeling en voorschriften voor de follow-up van aanvragen van klinische proeven, rekening houdend met de multinationale onderzoekscontext.

Dit resulteert in de **operationele doelstellingen** om de administratieve lasten en operationele kosten te beperken, evenals de vertraging voorafgaand aan de aanvang van klinische proeven, voor zover veroorzaakt door de regelgeving.

- **Doelstelling 2:** vaststelling van voorschriften die op praktische overwegingen, beperkingen en behoeften berusten, zonder evenwel de veiligheid, het welzijn en de rechten van de deelnemers aan klinische proeven of de robuustheid van de gegevens in gevaar te brengen. Dit resulteert in de **operationele doelstellingen** om de administratieve lasten en operationele kosten te beperken ten aanzien van twee belangrijke voorschriften: het jaarlijkse veiligheidsverslag en de verplichte verzekering of andere waarborg.
- **Doelstelling 3:** aandacht besteden aan de mondiale dimensie van klinische proeven bij het waarborgen van de naleving van de GKP. Dit resulteert in de **operationele doelstelling** om te waarborgen dat de GKP worden nageleefd bij klinische proeven die buiten de EU worden uitgevoerd.

4. BELEIDSOPTIES

4.1. Doelstelling 1: totstandbrenging van een modern regelgevingskader voor de indiening, beoordeling en voorschriften voor de follow-up van aanvragen van klinische proeven

4.1.1. *Beleidsoptie 1/1: geen actie op EU-niveau en uitgaan van vrijwillige samenwerking tussen de lidstaten (basisoptie)*

4.1.2. *Beleidsoptie 1/2: één indiening met afzonderlijke beoordeling*

10. Bij deze optie wordt de indiening door middel van een IT-gateway op EU-niveau gecentraliseerd, waarna een afzonderlijke beoordeling in elke betrokken lidstaat plaatsvindt.

4.1.3. *Beleidsoptie 1/3: één indiening met gezamenlijke beoordeling door de lidstaten van vraagstukken waaraan geen ethische aspecten verbonden zijn*

11. Bij deze beleidsoptie wordt de indiening gecentraliseerd, waarna de aanvraag gezamenlijk wordt beoordeeld door de lidstaten waar de klinische proef zal plaatsvinden. De betrokkenheid van de Commissie en het Bureau zou bij deze optie (afgezien van het hierboven beschreven centrale punt van indiening) beperkt blijven tot technische ondersteuning van de gezamenlijke beoordeling en een faciliterende rol bij de gezamenlijke beoordeling.

4.1.4. *Beleidsoptie 1/4: één indiening met centrale beoordeling door het Bureau van vraagstukken waaraan geen ethische aspecten verbonden zijn*

12. Bij deze beleidsoptie wordt de indiening gecentraliseerd, waarna de aanvraag centraal wordt beoordeeld door een wetenschappelijk comité dat binnen het Europees Geneesmiddelenbureau (“het Bureau”) gevestigd is en beheerd wordt.

13. Daarnaast zou elke betrokken lidstaat een nationaal besluit betreffende de ethische aspecten van de klinische proef vaststellen.

4.1.5. *Beleids optie 1/5: keuze van de juridische vorm; vaststelling van de tekst van de Richtlijn inzake klinische proeven in de vorm van een verordening.*

4.1.6. *Beleids optie 1/6: combinatie van de opties 1/3 (gezamenlijke beoordeling) en 1/5 (verordening als juridische vorm)*

4.2. Doelstelling 2: vaststelling van voorschriften die op praktische overwegingen en behoeften berusten

4.2.1. *Beleids optie 2/1: geen actie op EU-niveau (basisoptie)*

4.2.2. *Beleids optie 2/2: uitbreiding van de reikwijdte van proeven zonder interventie*

14. De Richtlijn inzake klinische proeven is alleen van toepassing op “proeven met interventie” en niet op “proeven zonder interventie”. Proeven zonder interventie zijn proeven met toegelaten geneesmiddelen, waarbij de proefpersonen niet van tevoren zijn ingedeeld en geen aanvullende interventie plaatsvindt. Bij deze beleids optie wordt de reikwijdte van proeven zonder interventie uitgebreid door laatstgenoemde eis (aanvullende interventie) te schrappen. Dit zou betekenen dat het toepassingsgebied van de Richtlijn inzake klinische proeven wordt ingeperkt.

4.2.3. *Beleids optie 2/3: uitsluiting van “niet-commerciële opdrachtgevers”*

15. De voorschriften van de Richtlijn inzake klinische proeven zijn bijzonder belastend voor de opdrachtgevers, die niet altijd voldoende middelen hebben om hieraan te voldoen. Dit geldt met name voor “niet-commerciële opdrachtgevers”. Hierbij gaat het meestal om universiteiten of academische instituten, stichtingen of liefdadigheidsinstellingen. Bij deze beleids optie worden in navolging van de VS en Japan “niet-commerciële opdrachtgevers” van het toepassingsgebied van de regelgeving voor klinische proeven uitgesloten.

4.2.4. *Beleids optie 2/4: schrapping van voorschriften op basis van de kennis over het GVO*

16. Bij deze beleids optie worden bepaalde voorschriften (zoals de verplichte verzekering of andere waarborg en het verplichte jaarlijkse veiligheidsverslag) geschrapt voor klinische proeven met toegelaten geneesmiddelen die voor de toegelaten indicatie worden gebruikt of klinische proeven met GVO's die worden gebruikt op een wijze waarover voldoende bekend is.

4.2.5. *Beleids optie 2/5: verzekering - facultatief “nationaal waarborgmechanisme”*

17. Deze beleids optie betreft alleen de verplichte verzekering of andere waarborg. De lidstaten zouden verplicht worden een waarborgmechanisme in te stellen voor klinische proeven die op hun grondgebied worden uitgevoerd, rekening houdend met het nationale aansprakelijkheidsrecht. Opdrachtgevers zouden facultatief aan dit nationale waarborgmechanisme kunnen deelnemen.

4.2.6. *Beleids optie 2/6: combinatie van de opties 2/4 en 2/5*

18. Deze beleids optie betreft alleen de verplichte verzekering of andere waarborg. Klinische proeven met een laag risico zouden van deze verplichting worden

uitgesloten (optie 2/4), terwijl de overige klinische proeven door het verplichte waarborgmechanisme zouden worden gedekt (optie 2/5).

4.3. Doelstelling 3: aandacht besteden aan de mondiale dimensie van klinische proeven bij het waarborgen van de naleving van de GKP

4.3.1. Beleidsoptie 3/1: ongewijzigde situatie (basisoptie)

19. De “zelfreguleringsoptie” houdt in dat uitgegaan blijft worden van een vrijwillige verbintenis van de opdrachtgevers om te waarborgen dat klinische proeven buiten de EU overeenkomstig de GKP worden uitgevoerd, regelgevend toezicht en inspecties door niet-EU-landen op hun rechtsgebied, en beperkte inspecties door inspecteurs van de lidstaten in het kader van aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen.

4.3.2. Beleidsoptie 3/2: bevordering van GKP-inspecties door vergroting van de transparantie

20. Bij deze optie worden opdrachtgevers verplicht alle klinische proeven waarvan de resultaten later in een aanvraag tot toelating van een klinische proef of een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel worden gebruikt, in een openbaar register te laten opnemen. Hierdoor zouden de controlerende instanties de mogelijkheid krijgen bij deze klinische proeven toezicht te houden en controles te verrichten. Ook zouden opdrachtgevers meer onder druk komen te staan om de GKP na te leven.

4.3.3. Beleidsoptie 3/3: inspecties van regelgevingssystemen voor klinische proeven buiten de EU

21. Bij deze optie kan de Commissie of het Bureau “systeeminspecties” buiten de EU uitvoeren om na te gaan of het regelgevings- en handhavingssysteem voor klinische proeven in het betrokken land gelijkwaardig is aan dat in de EU.

4.3.4. Beleidsoptie 3/4: GKP-inspecties buiten de EU door het Bureau

22. Bij deze optie krijgt het Bureau of de Commissie de bevoegdheid inspecties op locaties van klinische proeven buiten de EU te verrichten zonder gebruik te maken van inspectiecapaciteit die vrijwillig door de lidstaten ter beschikking wordt gesteld.

4.3.5. *Beleids optie 3/5: combinatie van de opties 3/2 en 3/3*

5. EFFECTBEOORDELING

5.1. Doelstelling 1: totstandbrenging van een modern regelgevingskader voor de indiening, beoordeling en voorschriften voor de follow-up van aanvragen van klinische proeven

5.1.1. *Beleids optie 1/1: geen actie op EU-niveau en uitgaan van vrijwillige samenwerking tussen de lidstaten (basisoptie)*

23. Sociale en gezondheidseffecten: de huidige lappendeken van verschillende procedures voor de beoordeling van klinische proeven door elke betrokken lidstaat levert niet noodzakelijkerwijs de hoogst mogelijke beoordelingsstandaard in de EU op. Bovendien kan een en dezelfde klinische proef tijdens de toelatingsprocedure verschillende wijzigingen en aanpassingen ondergaan. Deze verschillen kunnen gevolgen hebben voor de gegevens die in de proef worden gegenereerd. Als de uitvoering en opzet van de proef al te veel verschillen, kiezen opdrachtgevers ervoor de klinische proef uit een of meer lidstaten terug te trekken. Hierdoor worden de mogelijke voordelen van het klinische onderzoek aan de patiënten in die lidstaten onthouden, wat ongelijkheden in de volksgezondheid tot gevolg heeft.

24. Economische effecten: de Richtlijn inzake klinische proeven leidt jaarlijks tot ongeveer 306 miljoen euro aan administratieve kosten en 2 200 miljoen euro aan niet-administratieve operationele kosten.

5.1.2. *Beleids optie 1/2: één indiening met afzonderlijke beoordeling*

25. Deze beleids optie heeft ten opzichte van de huidige situatie geen gevolgen voor de gezondheid en patiëntveiligheid.

26. Het economische effect van deze beleids optie zou zijn dat de administratieve kosten tot 45,5 miljoen euro worden teruggebracht. De operationele kosten zouden echter gelijk zijn aan die van optie 1/1, aangezien deze optie alleen een IT-hulpmiddel voor de indiening van informatie behelst. Uitvoeringskosten: de eenmalige kosten voor IT en de exploitatiekosten verschillen naar gelang de gekozen technische oplossing en bedragen 1,62 miljoen tot 6,3 miljoen euro, respectievelijk 0,34 miljoen (plus 0,25 VTE) tot 1,26 miljoen euro (plus 19 VTE). De keuze van de technische oplossing houdt onlosmakelijk verband met het besluit om het centrale punt van indiening bij het Bureau of bij de Commissie onder te brengen. Dit is een politiek besluit dat in een later stadium genomen moet worden; de effectbeoordeling kan daarbij als hulpmiddel dienen.

5.1.3. *Beleids optie 1/3: één indiening met gezamenlijke beoordeling door de lidstaten van vraagstukken waaraan geen ethische aspecten verbonden zijn*

27. Sociale en gezondheidseffecten: deze optie biedt ten opzichte van de basisoptie voordelen voor de bescherming en de veiligheid en rechten van deelnemers, aangezien de deskundigheid van verschillende lidstaten zou worden gebundeld. Een uniform antwoord op een verzoek om toelating van een klinische proef zou tot gevolg hebben dat sneller met de proef kan worden begonnen op basis van een

identiek protocol; de bij de basisoptie vermelde ongelijkheden zouden hiermee worden weggenomen.

28. Economisch effect: deze optie zou in grote lijnen dezelfde effecten hebben als optie 1/2. De administratieve kosten zouden tot 34,3 miljoen euro worden teruggebracht, een jaarlijkse besparing van 271,7 miljoen euro ten opzichte van de basisoptie. Operationele kosten: deze beleidsoptie zou de kosten voor de uitvoering van klinische proeven in de EU aanzienlijk verlagen (een besparing in de orde van 440 miljoen euro).
29. Afhankelijk van de mate van ondersteuning belooft de behoefte aan personele middelen tussen 1,5 en 7 VTE. De keuze voor de mate van ondersteuning hangt samen met het besluit of de ondersteuning door het Bureau of door de Commissie wordt verzorgd. Dit is een politiek besluit dat in een later stadium genomen moet worden; de effectbeoordeling kan daarbij als hulpmiddel dienen.
- 5.1.4. *Beleids optie 1/4: één indiening met centrale beoordeling door het Bureau van vraagstukken waaraan geen ethische aspecten verbonden zijn*
30. Sociale en gezondheidseffecten: deze beleidsoptie biedt het voordeel dat alle lidstaten erbij betrokken zijn, waardoor bundeling van de beste deskundigheid van de regelgevers plaatsvindt. De optie kan echter tevens aanvullende vertraging bij het begin van een klinische proef veroorzaken, omdat het tweeledige goedkeuringssysteem (op nationaal en EU-niveau) tegenstrijdigheden kan opleveren, die voor aanvang van de proef moeten worden opgelost. Bovendien zou de betrokkenheid van alle lidstaten, waaronder ook lidstaten die niet bij de aanvraag betrokken zijn, de discussies ingewikkelder maken en het vinden van een compromis bemoeilijken. Ook zou deze beleidsoptie leiden tot een “institutioneel continuüm” dat zowel de toelatingsprocedure voor klinische proeven tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel als de vergunning voor het in de handel brengen van het daaruit voortkomende geneesmiddel omvat. Hieraan kleeft het risico dat de gegevens aan het eind van het ontwikkelingsstadium niet meer met “frisse blik” worden bekeken bij de beoordeling van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen.
31. Economisch effect/kosten: deze beleidsoptie zou een besparing van 264,2 miljoen euro aan administratieve kosten opleveren. Het effect op de operationele kosten zou overeenkomen met dat van optie 1/3, namelijk een besparing van zo'n 440 miljoen euro. De uitvoeringskosten zouden hoofdzakelijk worden veroorzaakt doordat het Bureau een extra rol krijgt. De aanvullende personeelsbehoeften kunnen op zo'n 4 000 VTE worden geschat.
- 5.1.5. *Beleids optie 1/5: keuze van de juridische vorm; vaststelling van de tekst van de Richtlijn inzake klinische proeven in de vorm van een verordening*
32. Deze beleidsoptie waarborgt dat de lidstaten hun beoordeling van aanvragen tot toelating van een klinische proef baseren op een identieke tekst, en niet op verschillende nationale omzettingsmaatregelen die noodzakelijkerwijs uiteenlopen.

5.1.6. *Beleids optie 1/6: combinatie van de opties 1/3 (gezamenlijke beoordeling) en 1/5 (verordening als juridische vorm)*

33. Bij deze beleids optie wordt de gezamenlijke beoordeling (optie 1/3) versterkt door te kiezen voor een juridische tekst in de vorm van een verordening (optie 1/5). Dit vergemakkelijkt de samenwerking tussen de lidstaten bij de beoordeling van een aanvraag voor een klinische proef.

5.2. Doelstelling 2: vaststelling van voorschriften die op praktische overwegingen en behoeften berusten

5.2.1. *Beleids optie 2/1: geen actie op EU-niveau (basis optie)*

34. De verplichte verzekering of andere waarborg zorgt ervoor dat proefpersonen in geval van schade als gevolg van de klinische proef een vergoeding ontvangen, ongeacht de financiële positie van de opdrachtgever of onderzoeker. Het jaarlijkse veiligheidsverslag kan voor de nationale bevoegde autoriteiten of ethische commissies een nuttig hulpmiddel voor het toezicht op en de follow-up van het veiligheidsprofiel van een GVO zijn, in het bijzonder als het gaat om een niet-toegelaten verbinding waarover nog weinig bekend is.

35. De jaarlijkse kosten voor de verplichte verzekering of andere waarborg en het veiligheidsverslag bedragen ongeveer 222,8 miljoen euro, waar nog eens 7,2 miljoen euro aan administratieve kosten bijkomt. Anderzijds vordert ongeveer 0,025% van alle proefpersonen met succes schadevergoeding wegens schade die bij een klinische proef is geleden. De gemiddelde hoogte van de schadevergoeding bedraagt tussen 3 000 en 6 000 euro.

5.2.2. *Beleids optie 2/2: uitbreiding van de reikwijdte van studies zonder interventie*

36. Sociale en gezondheidseffecten: het onmiddellijke effect zou zijn dat de lidstaten regelgeving op nationaal niveau voor deze studies zouden vaststellen. Afhankelijk van de maatregelen die elke lidstaat neemt, kan de regelgeving voor dergelijke studies worden aangescherpt, minder streng worden of geheel wegvallen. Economisch effect/kosten: deze beleids optie zou besparingen van 16,98 miljoen euro aan operationele kosten en 219 000 euro aan administratieve kosten opleveren.

5.2.3. *Beleids optie 2/3: uitsluiting van “niet-commerciële opdrachtgevers”*

37. Sociale en gezondheidseffecten: proefpersonen die aan een klinische proef van een “niet-commerciële opdrachtgever” deelnemen, zouden op EU-niveau niet beschermd worden. Ook zouden de EU-voorschriften voor de robuustheid en betrouwbaarheid van de gegevens niet van toepassing zijn. Dit is een groot nadeel bij het streven naar een gelijk speelveld voor de uitvoering van klinische proeven in de EU zonder de bescherming van de rechten en de veiligheid van patiënten in de EU en de robuustheid van de gegevens in de EU in gevaar te brengen. Deze beleids optie zou bovendien een negatief effect op de volksgezondheid in het algemeen hebben. Klinische proeven van “niet-commerciële opdrachtgevers” kunnen grote invloed op de volksgezondheid hebben omdat de resultaten gepubliceerd kunnen worden en bijgevolg de keuze van behandelingsmogelijkheden en de behandeling in het algemeen kunnen beïnvloeden.

38. Economisch effect/kosten: deze beleidsoptie zou besparingen van 73,9 miljoen euro aan operationele kosten en 926 000 euro aan administratieve kosten opleveren.

5.2.4. *Beleids optie 2/4: schrapping van voorschriften op basis van de kennis over het GVO*

39. Het risico voor de volksgezondheid dat zich bij klinische proeven met toegelaten geneesmiddelen voordoet, ligt gewoonlijk slechts iets hoger dan bij gewone zorgverlening, maar kan ook gelijk zijn. Het wegvallen van de verplichte verzekering of andere waarborg en van de verplichting om een jaarlijks veiligheidsverslag in te dienen, zou dan ook geen merkbaar effect op de bescherming van proefpersonen hebben. In het bijzonder geldt voor de verzekering dat er in het (onwaarschijnlijke) geval van schade een beroep kan worden gedaan op een aantal andere soorten verzekeringen, zoals de productaansprakelijkheidsverzekering van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel en de beroepsaansprakelijkheidsverzekering van de behandelend arts.

40. Economisch effect/kosten: deze beleidsoptie zou besparingen van 34 miljoen euro aan operationele kosten en 438 000 euro aan administratieve kosten opleveren.

5.2.5. *Beleids optie 2/5: verzekering - facultatief “nationaal waarborgmechanisme”*

41. Een nationaal waarborgmechanisme zou proefpersonen die schade ondervinden, dezelfde schadevergoedingsgarantie geven als de verplichte verzekering of andere waarborg op grond van de huidige Richtlijn inzake klinische proeven.

42. De administratieve en operationele kosten voor opdrachtgevers zouden worden gereduceerd en de besparingen ten opzichte van de basisoptie zouden aanzienlijk zijn. De uitvoeringskosten voor de lidstaten zouden, gezien het zeer geringe aantal toegekende schadeclaims, beperkt blijven tot zo'n 0,817 miljoen euro per jaar.

5.2.6. *Beleids optie 2/6: combinatie van de opties 2/4 en 2/5*

43. Het effect voor de volksgezondheid en de patiëntveiligheid zou gelijk zijn aan de som van de effecten van de opties 2/4 en 2/5. Proeven met een gering risico zouden door andere aansprakelijkheidsregelingen (productaansprakelijkheid enz.) worden gedekt. De overige proeven zouden onder de nationale waarborgregeling vallen. Economisch effect/kosten: de besparingen van deze beleidsoptie zouden 0,03 miljoen euro hoger zijn dan bij optie 2/5.

5.3. Doelstelling 3: aandacht besteden aan de mondiale dimensie van klinische proeven bij het waarborgen van de naleving van de GKP

5.3.1. *Beleids optie 3/1: ongewijzigde situatie (basisoptie)*

44. Bij deze beleidsoptie worden de gesignaleerde problemen niet aangepakt.

5.3.2. *Beleids optie 3/2: bevordering van GKP-inspecties door vergroting van de transparantie*

45. Deze beleidsoptie draagt bij tot bevordering van de naleving van de GKP doordat grotere openheid van zaken wordt gegeven. De economische effecten/kosten voor opdrachtgevers betreffen vooral administratieve kosten (zo'n 6,72 miljoen euro per

jaar) voor de indiening van informatie over klinische proeven buiten de EU in een openbaar register.

5.3.3. *Beleids optie 3/3: inspecties van regelgevingssystemen voor klinische proeven buiten de EU*

46. Deze beleids optie vergroot de betrouwbaarheid en robuustheid van klinische onderzoeksgegevens waarnaar in EU-handelsvergunningaanvragen wordt verwezen. Hiermee zou de algemene regel worden versterkt dat klinische gegevens uit derde landen ontleend moeten zijn aan klinische proeven die berusten op gelijkwaardige beginselen als die welke in de EU worden toegepast.

47. Bij de economische effecten/kosten gaat het met name om de uitvoeringskosten, die overeenkomen met ongeveer 5 VTE per jaar en zo'n 76 000 euro aan overige kosten.

5.3.4. *Beleids optie 3/4: GKP-inspecties buiten de EU door het Bureau*

48. Deze beleids optie verbetert het toezicht op de naleving van de GKP bij klinische proeven die buiten de EU worden uitgevoerd. Een regelmatige en systematische inspectie van alle locaties wordt echter niet mogelijk. Bovendien worden de inspecties gewoonlijk in het kader van de handelsvergunningsprocedure uitgevoerd, dus jaren nadat de klinische proef is beëindigd.

49. De vereiste middelen op EU-niveau zouden ongeveer 1 300 VTE bedragen.

5.3.5. *Beleids optie 3/5: combinatie van de opties 3/2 en 3/3*

50. Deze combinatie van beleids opties versterkt het effect van de afzonderlijke opties: dankzij de transparantie (optie 3/2) kunnen gerichtere inspecties van de regelgevingssystemen buiten de EU worden uitgevoerd.

6. VERGELIJKING VAN DE OPTIES

6.1. **Doelstelling 1: totstandbrenging van een modern regelgevingskader voor de indiening, beoordeling en voorschriften voor de follow-up van aanvragen van klinische proeven**

51. De basissituatie pakt het probleem onvoldoende aan. De opties 1/2 (afzonderlijke beoordeling), 1/3 (gezamenlijke beoordeling door de lidstaten) en 1/4 (beoordeling door het Bureau) hebben een gemeenschappelijk element (één punt van indiening), maar kunnen niet worden gecombineerd.

52. Het gemeenschappelijke element van de opties 1/2, 1/3 en 1/4 leidt tot een aanzienlijke afname van de administratieve kosten en draagt dan ook bij tot oplossing van het probleem.

53. Bij optie 1/2 wordt echter geen afdoende oplossing geboden voor het probleem dat voor identieke vraagstukken in verband met dezelfde klinische proef afzonderlijke beoordelingen plaatsvinden. In dit opzicht verdienen de opties 1/3 en 1/4, die naast de indiening ook de beoordeling van aanvragen voor klinische proeven aanpakken, de voorkeur. Vergelijking van de opties 1/3 en 1/4 leidt tot de conclusie dat bij

optie 1/4 een zeer log systeem wordt ingevoerd, dat vertraging in de hand zal werken. Alle lidstaten worden bij het proces betrokken, hoewel dit gezien de spreiding van klinische proeven niet nodig is. Slechts zo'n 6% van de klinische proeven beslaan acht of meer lidstaten. Daarom lijkt het onevenredig om elke lidstaat bij de beoordeling van aanvragen voor klinische proeven te betrekken. Hier komt nog bij dat de tweeledige goedkeuring (op nationaal en EU-niveau) die het gevolg is van optie 1/4, nieuwe complexe situaties oplevert, die bij optie 1/3 worden vermeden.

54. Optie 1/3 leidt tot een "lichtere" procedure dan optie 1/4. Bij optie 1/3 worden alleen de lidstaten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd bij de oorspronkelijke toelating betrokken (er moet worden voorzien in een mechanisme dat latere uitbreiding tot andere lidstaten mogelijk maakt). Bij optie 1/3 zal de goedkeuring waarschijnlijk tevens goedkoper zijn en sneller verlopen dan bij optie 1/4. Dit is met name van belang voor het academisch onderzoek en het midden- en kleinbedrijf.
55. Optie 1/5 (verordening versus richtlijn) is geen alternatief, maar een toevoeging. Hiermee wordt gewaarborgd dat de beoordeling van klinische proeven en de follow-upmaatregelen op identieke criteria worden gebaseerd.
56. Optie 1/6 is een combinatie van de opties 1/3 en 1/5. Deze optie draagt verder bij tot de verwezenlijking van doelstelling 1 doordat een identiek rechtskader voor de toelating van klinische proeven wordt gecreëerd, waardoor de met optie 1/3 beoogde samenwerking tussen de lidstaten wordt vergemakkelijkt. Aldus wordt bijgedragen tot de verwezenlijking van de operationele doelstellingen om met name de administratieve lasten en vertragingen te beperken.

6.2. Doelstelling 2: vaststelling van voorschriften die op praktische overwegingen en behoeften berusten

57. Met de basisoptie wordt het geconstateerde probleem niet aangepakt. De opties 2/2 (uitbreiding van de reikwijdte van proeven zonder interventie) en 2/3 (uitsluiting van "niet-commerciële opdrachtgevers") leiden ertoe dat regelgeving wordt "teruggeschoven" naar de lidstaten. Bij optie 2/3 is bovendien lastig uit te leggen waarom voorschriften die bedoeld zijn om de veiligheid en de rechten van proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens te waarborgen, wel van toepassing zijn op bepaalde soorten opdrachtgevers, maar niet op andere.
58. Optie 2/4 (schrapping van voorschriften op basis van de kennis over het GVO) levert minder besparingen voor opdrachtgevers op dan optie 2/3. De voordelen voor de volksgezondheid en de patiëntveiligheid zijn echter groter dan bij optie 2/3, aangezien geen onderscheid tussen commerciële niet-commerciële opdrachtgevers wordt gemaakt en een objectief criterium wordt gehanteerd: de vergunningsstatus van het GVO.
59. Optie 2/5 (nationaal waarborgmechanisme) kan een nuttig en kosteneffectief middel zijn om de specifieke problematiek van de verplichte verzekering of andere waarborg aan te pakken.
60. Optie 2/6 is een combinatie van de opties 2/4 en 2/5. De combinatie verkleint de administratieve lasten nog meer dan optie 2/5 zonder dat afbreuk wordt gedaan aan de patiëntveiligheid.

6.3. Doelstelling 3: aandacht besteden aan de mondiale dimensie van klinische proeven bij het waarborgen van de naleving van de GKP

61. De basisoptie is niet toereikend. Met de opties 3/3 (inspecties van regelgevingssystemen voor klinische proeven buiten de EU) en 3/4 (GKP-inspecties buiten de EU door het Bureau) wordt de doelstelling ongeveer in dezelfde mate verwezenlijkt, hoewel de aanpak verschilt. De gevolgen voor de EU-middelen lopen echter sterk uiteen. De huidige budgettaire beperkingen laten niet toe dat de inspectieactiviteit wordt opgevoerd in de mate die bij optie 3/4 nodig zou zijn. De beoordeling van de effecten van optie 3/3 wijst uit dat met veel minder middelen dan voor optie 3/4 vereist zijn, toch veel kan worden bereikt.
62. Optie 3/2 (verplichte registratie van alle klinische proeven) kan een nuttige bijdrage leveren aan de effectieve controle op klinische proeven die buiten de EU worden uitgevoerd. De belasting voor de opdrachtgever, die alleen uit administratieve kosten bestaat, is aanvaardbaar gezien de voordelen die deze optie biedt.
63. Optie 3/5 is een combinatie van de opties 3/2 en 3/4. Deze combinatie leidt tot een verdere versterking van de hulpmiddelen voor de controle en waarborging van de naleving, omdat gerichtere systeeminspecties mogelijk worden.

7. OPTIES DIE DE VOORKEUR KRIJGEN

64. Voor doelstelling 1 wordt de voorkeur gegeven aan optie 1/6, die een snelle toelating mogelijk maakt zonder invoering van een nieuw centraal bureaucratisch systeem. Bovendien vergemakkelijkt de juridische vorm van een verordening bij deze optie de samenwerking tussen de lidstaten. Optie 2/6 is de voorkeursoptie voor doelstelling 2: hiermee worden de kosten (administratieve belasting en operationele kosten) aanzienlijk teruggebracht zonder dat aan patiëntveiligheid wordt ingeboet. Voor doelstelling 3 krijgt optie 3/5 de voorkeur. Deze optie combineert inspecties van regelgevingssystemen waarbij de beschikbare middelen efficiënt worden ingezet met een grotere transparantie, zodat gerichte inspecties mogelijk worden.

8. MONITORING EN EVALUATIE

65. Belangrijke indicatoren voor de verwezenlijking van de doelstellingen zijn het aantal aanvragen voor klinische proeven in de EU, het aantal in de EU verrichte multinationale klinische proeven, de door wetgeving veroorzaakte kosten voor klinische proeven en de vertraging voor aanvang van een klinische proef. De Commissie zal de resultaten beoordelen door middel van regelmatige verslagen op basis van de EU-databank voor klinische proeven, een openbare raadpleging en de organisatie van en deelname aan fora waarin de belanghebbenden de wetgeving evalueren.