

Vergaderjaar 2002–2003

**28 804**

## **Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen)**

**Nr. 3**

### **MEMORIE VAN TOELICHTING**

#### **1. Inleiding**

Het ontwikkelen van een geneesmiddel is een ingewikkeld en langdurig proces met vele soorten proeven. Ook proeven met mensen behoren hiertoe. Wereldwijd is er al langere tijd aandacht voor de diverse ethische en wetenschappelijke aspecten die aan klinische proeven met mensen verbonden zijn. De International Conference on Harmonization (ICH), een samenwerkingsverband tussen de Verenigde Staten, Japan en de Europese Unie, heeft de beginselen voor de uitvoering van klinische proeven met mensen vertaald in een richtsnoer voor Good Clinical Practice (GCP), oftewel Goede Klinische Praktijken. Deze beginselen zijn geïnspireerd op de Verklaring van Helsinki in de versie van 1996 ter bescherming van de rechten van de mens en de menselijke waardigheid met betrekking tot toepassingen van de biologie en de geneeskunde. Het ICH-richtsnoer is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch onderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. Door te voldoen aan deze standaard wordt gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd en dat de gegevens verkregen uit het klinisch onderzoek betrouwbaar zijn. De Europese Unie heeft de naleving van dit richtsnoer tot een belangrijk aspect bij de registratie van geneesmiddelen gemaakt door er in de bijlage bij richtlijn nr. 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologische-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PbEG L 147), die inmiddels is opgegaan in richtlijn nr. 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 (PbEG L 311), naar te verwijzen. Hierop volgend is in 2001 de richtlijn nr. 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 (PbEG L 121), hierna de richtlijn, tot stand gekomen. Bij deze totstandkoming is de Nederlandse inbreng sterk

ingegeven geweest door de in Nederland op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) bestaande situatie.

## **2. Richtlijn nr. 2001/20/EG**

De richtlijn heeft tot doel de bepalingen van lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij geneesmiddelenonderzoek met mensen te harmoniseren. Bij klinische proeven zijn vaak tal van personen en diverse onderzoekslocaties in verschillende lidstaten betrokken. Ondanks het hierboven genoemde ICH-richtsnoer liepen de praktijken in de verschillende lidstaten dermate uiteen dat dit leidde tot complicaties en vertragingen bij het uitvoeren van de proeven. Harmonisatie en vereenvoudiging van de administratieve bepalingen door middel van het invoeren van een transparante procedure moeten hieraan een eind maken.

De richtlijn gaat uit van een duaal stelsel van toetsing. Voordat een klinische proef kan aanvangen moet eerst een gunstig oordeel zijn gegeven door een ethische toetsingscommissie en moeten door de bevoegde instantie geen gemotiveerde bezwaren kenbaar zijn gemaakt. De gedachte hierachter is geweest dat een onafhankelijke instantie een oordeel velt over de voorgenomen proef, naast een oordeel van een overheidsorgaan. Zo zijn zowel de onafhankelijkheid als de overheidsverantwoordelijkheid gewaarborgd. De Nederlandse erkende Medisch-ethische toetsingscommissies, hierna METC's en de centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek ook wel genoemd de centrale commissie mensgebonden onderzoek, hierna CCMO, zijn zelfstandige bestuursorganen en combineren daardoor beide aspecten in een organisatie. De overige lidstaten kennen dergelijke instellingen niet. Naast de algemene eisen ter bescherming van proefpersonen stelt de richtlijn speciale eisen aan het doen van onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Deze personen verdienen extra bescherming omdat zij niet zelf in staat zijn om hun belangen op een goede manier te behartigen.

Evenwel is het onderzoek met deze patiëntenpopulaties zeer gewenst om de behandeling van deze populaties te verbeteren. Nederland heeft om die reden bij de totstandkoming van deze richtlijn een stemverklaring afgelegd over niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen, omdat de vrees bestond dat dit onderzoek door deze richtlijn ernstig bemoeilijkt zou worden. In de stemverklaring verklaarde Nederland dat het tegen de richtlijn heeft gestemd omdat – voor zover hier van belang – op dat moment de vrees bestond dat onderzoek dat geen direct voordeel oplevert voor de betrokken proefpersoon geen doorgang meer zou kunnen vinden op grond van de tekst van artikel 5, onder i, zoals die toen voorlag. Deze vrees is weggenomen doordat de tekst van artikel 5, onderdeel i, inmiddels is gerectificeerd in PbEG nr. 2002, L 300.

Een ander punt waaraan de richtlijn aandacht besteedt is de gegevensuitwisseling die plaatsvindt bij geneesmiddelenonderzoek met mensen. Gegevens van alle in de Europese Gemeenschap verrichte klinische onderzoeken, inclusief gegevens over bijwerkingen die zich tijdens klinische proeven voordoen, moeten worden verzameld in een databank. Alle lidstaten kunnen op deze wijze over dezelfde informatie beschikken. De databank kan zo onder meer antwoord geven op de vraag of een bepaald onderzoek binnen de Europese Gemeenschap al eens is gedaan. Hierdoor kan worden voorkomen dat proefpersonen onnodig aan onderzoek worden blootgesteld.

### **3. De werkingsfeer**

Dit wetsvoorstel heeft betrekking op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen naar de werking van geneesmiddelen. Het wetsvoorstel heeft geen betrekking op geneesmiddelenonderzoek waarbij personen niet worden onderworpen aan handelingen of waarbij geen bepaalde gedragswijze aan personen wordt opgelegd, het zogenaamde non-interventie-onderzoek. Binnen het kader van de WMO is voor medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek een aparte paragraaf geschreven. Met de WMO had Nederland al een wet die regels stelde aan het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De eisen die de richtlijn stelt aan geneesmiddelenonderzoek passen goed in deze wet. Deze hoeft, naast het invoegen van een paragraaf over geneesmiddelenonderzoek, slechts op een aantal punten te worden gewijzigd. Regels die worden gesteld aan geneesmiddelenonderzoek met mensen zijn specifiek dan de algemene regels ten aanzien van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit geldt met name voor de duale toetsing van het onderzoek, het wijzigen van het onderzoeksprotocol en de verzameling en verwerking van gegevens over het onderzoek, waaronder de melding van bijwerkingen.

### **4. Het systeem van het wetsvoorstel**

Zoals hierboven al werd vermeld zijn de belangrijkste wijzigingen terug te vinden in een aparte paragraaf, paragraaf 5a, waarin aanvullende regels zijn opgenomen voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Paragraaf 5a is de weerslag van de keuzes die bij de implementatie van de richtlijn zijn gemaakt. In deze paragraaf is het duale stelsel terug te vinden en is ook de taakverdeling opgenomen van de organen die betrokken zijn bij geneesmiddelenonderzoek. De taakverdeling is als volgt: De taken van de ethische commissie in de zin van de richtlijn zullen in Nederland worden uitgevoerd door de daartoe bevoegde medisch-ethische toetsingscommissies (METC's), of in sommige gevallen door de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO). Aan de bevoegde instantie worden in de richtlijn meerdere taken toebedeeld. In Nederland zijn deze taken verdeeld over verschillende instanties. Het maken van bezwaar tegen een voorgenomen proef als taak van de bevoegde instantie in de zin van de richtlijn wordt in Nederland de taak van de CCMO, of in sommige gevallen van de Minister. Het muteren van de databank als taak van de bevoegde instantie in de zin van de richtlijn zal in Nederland worden uitgevoerd door het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). Het toezicht op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijken geschiedt in Nederland door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Het wetsvoorstel laat de bestaande structuur van de WMO grotendeels ongemoeid. Aan de definitie worden enige begripsbepalingen toegevoegd. Tevens is het algemene gedeelte van de wet aangepast. Een voorbeeld hiervan is het nieuwe artikel 2a.

Dit heeft betrekking op gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, dit wil zeggen onderzoek dat op verschillende locaties wordt verricht, een verschijnsel dat in de praktijk van met name het geneesmiddelenonderzoek veelvuldig voorkomt. Het artikel bepaalt dat slechts één METC een oordeel kan geven over een onderzoek. Wanneer het onderzoek zich uitspreidt over verschillende landen is dit één bevoegde commissie per lidstaat.

Over onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen is zowel in het algemene deel, als in het gedeelte van de wet dat betrekking heeft op geneesmiddelenonderzoek een bepaling terug te vinden. De bepaling in

het gedeelte over geneesmiddelenonderzoek is nieuw en is overgenomen uit de richtlijn. De strekking van deze bepaling is echter dezelfde als die in het algemene deel in die zin dat geneesmiddelenonderzoek met minderjarige en wilsonbekwamen, onder bepaalde voorwaarden, mogelijk is. Op de keuze die bij de implementatie in de WMO zijn gemaakt wordt hieronder ingegaan. Bij de implementatie van een richtlijn, die zich richt tot de lidstaten, hebben deze de vrijheid om te bepalen op welke wijze de richtlijn wordt geïmplementeerd. Nederland heeft er bij de implementatie voor gekozen aan te sluiten bij het bestaande systeem van de WMO. Op deze wijze harmoniseert Nederland zijn regelgeving met regelgeving in de andere lidstaten en wel op een wijze die aansluit bij een reeds bestaande, goed georganiseerde, structuur. Implementatie in bijvoorbeeld de Wet op de geneesmiddelenvoorziening lag minder voor de hand, nu deze wet met name ziet op het geneesmiddel als product en de beroepsuitoefening van de apotheker. In de geneesmiddelenwetgeving zullen als gevolg van deze richtlijn nog wel kleine wijzigingen moeten worden doorgevoerd. De keuze voor de implementatie in de WMO, waarin reeds een toetsingsstructuur is opgenomen, heeft dus gevolgen gehad voor de hierboven geschetste taakverdeling, waarbij zoveel mogelijk is aangesloten bij deze bestaande toetsingsstructuur. De keuze voor de METC's als ethische commissie in de zin van de richtlijn lag dan ook voor de hand. De METC's zijn zelfstandige bestuursorganen. De CCMO, ook een zelfstandig bestuursorgaan, die in de WMO kortweg centrale commissie heet, is de in de richtlijn genoemde bevoegde instantie. Er waren verschillende instellingen die de rol van bevoegde instantie op zich hadden kunnen nemen. Argumenten die aan de keuze voor de CCMO ten grondslag hebben gelegen zijn de volgende. Als overkoepelend orgaan is de centrale commissie goed bekend met de WMO en het verschijnsel medisch-ethische toetsing van wetenschappelijk onderzoek. De verwachting is dat zij goed in staat zal zijn te beoordelen of tegen een voorgenomen onderzoek bezwaar moet worden gemaakt. Ook sluiten de werkzaamheden van de bevoegde instantie goed aan bij de huidige taken van de centrale commissie. Naast de rol van hoeder van de kwaliteit van de METC's krijgt zij nu ook een grotere rol als bewaker van de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek met mensen. Tenslotte is de centrale commissie binnen de WMO reeds een bekende partij, hetgeen de overzichtelijkheid ten goede komt.

In de hierboven geschetste taakverdeling werd reeds aangegeven dat er in sommige gevallen andere spelers zijn. Soms treedt de CCMO op als ethische commissie in de zin van de richtlijn en in die gevallen beoordeelt de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport of bezwaren bestaan tegen het voorgenomen onderzoek. Deze situatie doet zich voor indien sprake is van schaarse deskundigheid of wanneer de CCMO dit op basis van de WMO bepaalt. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer sprake is van wetenschappelijk onderzoek waarbij in menselijke lichaamscellen opzettelijk wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal. Omdat dit een vermenging van taken zou betekenen, kan de CCMO in die gevallen niet tevens als bevoegde instantie optreden. Deze taak is in die gevallen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport toebedeeld. De Minister dient bij de beslissing uit te gaan van dezelfde toetsingscriteria.

De taakverdeling komt er in de praktijk op neer dat de bevoegde commissie, in de meeste gevallen dus een METC, een uitgebreide inhoudelijke beoordeling van de risico's doet, aan de hand van het onderzoeksprotocol, het onderzoekersdossier, gegevens over de kwaliteit van het geneesmiddel en fabricagegegevens en de farmacologische en toxicologische gegevens. Deze beoordeling stelt hoge eisen aan de deskundigheid van de leden van de METC. Als gevolg van deze wetswijziging wordt de samenstelling van METC's die geneesmiddelen-onderzoek beoordelen gewijzigd.

Daarnaast beoordeelt de bevoegde instantie, in het gros van de gevallen is dat dus de CCMO, marginaal of er gemotiveerd bezwaar bestaat tegen het voorgenomen onderzoek. Ter verduidelijking kan hier worden opgemerkt dat onder deze marginale toets niet moet worden verstaan dat de CCMO de beslissing van een METC toetst. De marginale toets houdt in dat de CCMO met betrekking tot het voorgenomen onderzoek beoordeelt of in de databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel zijn opgenomen die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon of dat het voorgenomen onderzoek kennelijk in strijd is met de beginselen van goede klinische praktijken. Deze beoordeling kan gelijktijdig met de beoordeling van de METC plaatsvinden. De keuze voor een inhoudelijke en een marginale toets is in overeenstemming met de richtlijn en heeft het grote voordeel dat geen onduidelijkheid kan bestaan over de vraag welke instantie welke gegevens beoordeelt. Beide instanties beoordelen immers dezelfde gegevens, de ene instantie inhoudelijk, de andere marginaal.

Naast het uiten van eventuele bezwaren tegen een voorgenomen onderzoek heeft de bevoegde instantie conform de richtlijn nog een andere taak, namelijk het verwerken van informatie over geneesmiddelenonderzoek in de Europese databank. Deze taak is toebedacht aan het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG), waarmee het CBG de bevoegde instantie wordt voor het uitwisselen van gegevens. Dit houdt in dat het CBG gegevens betreffende wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen invoert in een Europese databank. Deze databank is beveiligd en alleen toegankelijk voor de bevoegde instantie, in de Nederlandse situatie zijn dit de centrale commissie of voor zover van toepassing de Minister en het CBG. Daarnaast heeft de IGZ toegang tot de databank.

De wens om bij de implementatie van de richtlijn zoveel mogelijk aan te sluiten bij de bestaande situatie ligt ook ten grondslag aan deze keuze voor het CBG als bevoegde instantie voor het uitwisselen van gegevens. De registratie van bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen in Nederland en de uitwisseling van deze gegevens met een Europese databank geschiedt al door het CBG. Nu komt daar dus de gegevensuitwisseling over geneesmiddelen voor onderzoek bij. Voor wat betreft de melding van bijwerkingen van ongeregistreerde geneesmiddelen wijzigt er wel iets ten opzichte van de huidige situatie. De melding van bijwerkingen van ongeregistreerde geneesmiddelen en het eventuele onderzoek daarnaar was gesitueerd bij de IGZ. Ten einde voor het veld één loket te creëren waar alle meldingen van bijwerkingen kunnen plaatsvinden is er voor gekozen de melding van bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek, net als de melding van bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen, bij het CBG te situeren. Doordat de IGZ ook toegang heeft tot de databank waarin deze informatie wordt verwerkt, zal deze wijziging geen consequenties hebben voor het onderzoek van de IGZ naar bijwerkingen bij geneesmiddelen. Daarnaast verricht de IGZ voor, tijdens en na een onderzoek gevraagd en ongevraagd inspecties. Het betreft hier toezicht op de naleving van de wet. Dit toezicht richt zich op alle aspecten van het onderzoek zoals documenten, faciliteiten, locaties, protocollen enzovoort. Samenvattend heeft het wetsvoorstel voor de betrokken partijen de volgende consequenties:

De METC's moeten, voor zover zij dit niet al waren, op een zodanige wijze zijn samengesteld dat zij in staat zijn naar behoren een oordeel te vellen over het voorgenomen geneesmiddelenonderzoek. Voor sommige METC's betekent dit dat zij hun kennis op bepaalde gebieden moeten aanvullen. De CCMO zal haar organisatie moeten aanpassen aan haar nieuwe taak, de marginale toetsing van al het voorgenomen geneesmiddelenonderzoek. Dit zelfde geldt voor de Minister voor die gevallen dat hij optreedt als bevoegde instantie. Het CBG krijgt er een tweetal taken bij, te

weten het muteren van de databank en het verzamelen van meldingen van bijwerkingen van ongeregistreerde geneesmiddelen. Deze wijziging heeft naast mogelijke personele consequenties ook gevolgen voor de informatie- en communicatietechnologie. Met de hierboven beschreven keuzes beantwoordt Nederland volledig aan de doelstellingen van de richtlijn en geeft het invulling aan de richtlijn op een wijze die goed past in de reeds bestaande Nederlandse structuur.

## **5. De procedure**

Hieronder volgt een korte toelichting op de procedure voor het verkrijgen van toestemming voor het doen van medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek met mensen, de partijen die hierbij een rol spelen en wordt kort ingegaan op verdere verplichtingen nadat toestemming verkregen is.

Karakteristiek voor de procedure ten aanzien van onderzoek met geneesmiddelen is het vereiste van de duale toetsing. Het verzoek moet door de verrichter worden gedaan zowel bij een METC als bij de CCMO, afgezien van de uitzondering in artikel 2, tweede lid, onder b, 2°, 3° en 4° van de onderhavige wet, in welke gevallen het verzoek bij de CCMO en op grond van artikel 13i, vijfde lid, bij de Minister moet worden gedaan. Om geen onnodige vertraging op te lopen bij het verkrijgen van toestemming voor het starten van een medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek met mensen kunnen de procedures bij de METC en bij de CCMO gelijktijdig plaatsvinden. Zowel de METC als de CCMO beslissen binnen zestig dagen na ontvangst van de aanvraag. Binnen deze termijn kan door de METC of de CCMO één maal om aanvullende informatie worden verzocht. Voor bepaalde groepen geneesmiddelenonderzoek, waarbij de beoordeling van het protocol extra tijd kan vergen in verband met de complexiteit van het middel, kan de termijn met ten hoogste dertig dagen worden verlengd. Voor het beoordelen van onderzoek naar xenogene celtherapie wordt, om dezelfde reden, geen termijn genoemd.

Zoals hierboven reeds werd aangegeven is de beoordeling van de METC inhoudelijk van aard en richt deze zich op de medisch-ethische en de wetenschappelijke aanvaardbaarheid van de proef. De CCMO doet een marginale toets waarbij het voorgenomen onderzoek globaal wordt beoordeeld. Hierbij wordt met name gezien of in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen. Ook als het onderzoek naar de mening van de CCMO kennelijk anderszins inbreuk oplevert op de beginselen van goede klinische praktijken kan zij bezwaar maken. Ten behoeve van de besluitvorming kunnen de CCMO en de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, voor zover artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is, de IGZ om een inspectie verzoeken. Wordt door de METC een expliciet oordeel gegeven voor aanvang van de proef, de CCMO werkt op een andere wijze. Wanneer zestig dagen na de ontvangst door de CCMO (de hierboven genoemde uitzonderingen daargelaten) niets wordt vernomen van de CCMO, mag de verrichter er van uitgaan dat geen bezwaren zijn gerezen tegen het voorgenomen onderzoek. De verrichter wordt van de ontvangst van de aanvraag door de CCMO op de hoogte gesteld. Tegen een beslissing van een METC of van de CCMO kan door belanghebbenden in bezwaar en beroep worden gegaan op grond van de Algemene wet bestuursrecht.

Na aanvang van het onderzoek kan het onderzoeksprotocol door de verrichter van het onderzoek worden gewijzigd. De wijziging kan noodzakelijk zijn omdat er inmiddels meer bekend is over de werking van het geneesmiddel, waardoor bijvoorbeeld de dosering moet worden aangepast. In geval van een significante wijziging mag de proef slechts worden

vervolgd als de METC een positief oordeel uitspreekt over het voorstel tot wijziging en door de CCMO en eventuele bevoegde instanties van andere lidstaten geen bezwaar wordt gemaakt tegen de voorgestelde wijziging. Wordt er wel bezwaar gemaakt, dan kan het onderzoek alleen worden voortgezet met inachtneming van deze bezwaren. Wanneer de CCMO objectieve redenen heeft om aan te nemen dat een bij het onderzoek betrokken persoon zijn verplichtingen niet langer nakomt, stelt de CCMO deze persoon daarvan op de hoogte en geeft zij tevens aan welke gedragslijn moet worden gevolgd om de ontstane situatie te corrigeren. Daarnaast kan een METC een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol opschorten of intrekken wanneer er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. Behalve ingeval van dreigend gevaar stelt de METC, alvorens haar gegeven positieve oordeel op te schorten of in te trekken, de opdrachtgever in de gelegenheid binnen een week zijn zienswijze hierover naar voren te brengen.

Indien een METC besluit tot het opschorten of het intrekken van een eerder gegeven positief oordeel, stelt zij het CBG daarvan onder opgaaf van redenen op de hoogte. Het CBG stelt vervolgens het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Europese Commissie onder opgaaf van redenen onmiddellijk op de hoogte van het opschorten of het intrekken van een gegeven positief oordeel over een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Beëindiging van een onderzoek moet door de verrichter ter kennis worden gebracht aan de METC, de CCMO en eventueel de bevoegde instanties in andere lidstaten. De taken van de METC in de hierboven beschreven procedure worden verricht door de CCMO indien de CCMO als bevoegde commissie optreedt. De taken van de CCMO worden in dat geval verricht door de Minister.

De laatste artikelen van paragraaf 5a hebben betrekking op de gegevensuitwisseling. Het is van het grootste belang dat alle informatie inzake medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek met mensen op een centraal punt wordt bijgehouden en opgeslagen. Dit is ook in Europees verband onderkend en heeft geresulteerd in een Europese databank met informatie over geneesmiddelenonderzoek. Deze databank wordt vanuit de lidstaten gevoed met informatie. De bevoegde instanties in de lidstaten hebben toegang tot deze databank en zorgen voor de invoer van nieuwe gegevens. Het CBG is hiervoor in Nederland verantwoordelijk. De informatie in de databank is grofweg op te splitsen in twee soorten. Allereerst zijn er de gegevens over het onderzoek zelf, daarnaast de meer specifieke gegevens over bijwerkingen van het geneesmiddel. Gegevens over het onderzoek zelf moeten door de CCMO ter beschikking worden gesteld aan het CBG. Gegevens over bijwerkingen worden aan het CBG gemeld door de verrichter van het onderzoek. Naast de melding van bijwerkingen verstrekt de verrichter op verzoek informatie over ongewenste voorvallen aan het CBG, de CCMO en de bevoegde instantie van lidstaten waar het onderzoek wordt verricht. In verband met de bescherming van persoonsgegevens geschiedt de melding van bijwerkingen op een zodanige manier, dat de informatie niet is te herleiden tot personen.

## **6. Administratieve lasten**

Ter implementatie van de richtlijn klinische proeven staat geen ander instrument dan wetgeving open, een oplossing in de richting van een convenant of publiekprivate samenwerking ligt hier niet in de rede. Ook het toepassen van andere wettelijke middelen, ter voorkoming van extra administratieve handelingen, is in dit geval niet mogelijk. De administra-

tieve lasten die het wetsvoorstel voor burgers en bedrijven met zich meebrengt zijn de volgende.

Verrichters van medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek bij mensen moeten voorafgaand aan het onderzoek om toestemming vragen en hierbij informatie verschaffen over het voorgenomen onderzoek aan de METC, de CCMO en in sommige gevallen de Minister. De informatie die aan deze instanties moet worden verschaft is identiek en bestaat onder meer uit het onderzoeksprotocol, het onderzoekersdossier dat klinische informatie en niet klinische informatie bevat over het geneesmiddel voor onderzoek, gegevens over de toxicologische en farmacologische proeven en informatie over de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek. Met behulp van deze informatie beoordelen deze instanties of het onderzoek doorgang kan vinden. De vraag is gerezen of een verzwaring van administratieve lasten voorkomen zou kunnen worden door de verrichter slechts één pakket informatie te laten aanleveren bij bijvoorbeeld een METC, waarna deze voor kopiëring en doorzending naar de CCMO zorg draagt. Deze handelswijze zou echter kostbaar tijdverlies opleveren, om welke reden hiervoor niet gekozen is. Tijdens de behandeling van de aanvraag kan door de hierboven genoemde instanties eenmaal om extra informatie worden verzocht. Indien de verrichter na aanvang van het onderzoek een significante wijziging wil aanbrengen, moet hij de METC en de bevoegde instantie(s) hiervan op de hoogte stellen, evenals van beëindiging of voortijdige stopzetting van het onderzoek. Zoals ook het geval is bij geneesmiddelen die niet worden gebruikt voor onderzoek moeten de zogenaamde ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen door de verrichter aan diverse instanties worden gemeld. De ernstige ongewenste voorvallen overigens alleen op verzoek. De hierboven genoemde informatieverplichtingen zijn structureel. Overigens zijn deze verplichtingen niet nieuw.

In de WMO stond al de verplichting opgenomen dat ter verkrijging van een positief oordeel van een METC, door de verrichters van onderzoek informatie moeten worden verschaft aan deze METC. Deze informatie komt overeen met de informatie die op grond van dit wetsvoorstel aan de METC en de CCMO moet worden verstrekt. Daarnaast is in artikel 55, vierde lid, onderdeel c, van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten (BBA), waarin regels worden gesteld aan het afleveren van geneesmiddelen die zich nog in het stadium van proefneming bevinden, sinds 1998 een verwijzing opgenomen naar het richtsnoer voor Goede Klinische Praktijken. Degene die dit soort geneesmiddelen aflevert moet zich ervan vergewissen dat bij het onderzoek rekening wordt gehouden met het Richtsnoer inzake Goede Klinische Praktijken. In het daaropvolgende onderdeel d, van artikel 55, vierde lid, van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten wordt ook nog de eis gesteld dat het met betrekking tot het onderzoek advies is gevraagd aan een METC. Door deze bepalingen uit het BBA en door de reeds bestaande bepalingen in deze wet zijn verrichters van onderzoek in Nederland al enige tijd bekend met het verschijnsel Goede Klinische Praktijken en METC's. Het grootste verschil voor de verrichter met de situatie voor inwerkingtreding van het onderhavige voorstel is de toetsing door twee instanties. Naast een inhoudelijke toets door de METC vindt daarnaast nog een marginale toets door de CCMO plaats.

Een ander verschil is de verplichting om jaarlijks een rapportage van vermoedens van ernstige bijwerkingen en de veiligheid van proefpersonen te doen. Het laatste verschil is de verplichting van de verrichter van het onderzoek om een (voortijdige) beëindiging van de proef te melden aan de CCMO of in sommige gevallen de Minister en betrokken bevoegde instanties uit andere lidstaten. In 2001 zijn door de bevoegde commissies 1668 protocollen beoordeeld ingediend door 300 à 400 verschillende verrichters. De kosten die verrichters moeten maken om aan de in het



onderhavige wetsvoorstel genoemde informatieverplichtingen te voldoen, zijn structureel. Per ingediend dossier zal het onderhavige wetsvoorstel gemiddeld leiden tot een kostenstijging van ongeveer € 320,=. Dit bedrag is, in overleg met de CCMO en het CBG, als volgt opgebouwd: met het indienen van een dossier bij de tweede toetsende instantie is een bedrag van ongeveer € 18,= per dossier gemoeid, het beantwoorden van vragen van deze tweede toetsende instantie zal sporadisch voorkomen, uitgaande van 4% van de dossiers kost dit gemiddeld € 19,= per dossier. De jaarlijkse rapportage over ernstige bijwerkingen en de veiligheid van proefpersonen kost gemiddeld € 240,= per dossier, de melding van de beëindiging van een proef € 45,= per dossier. Uitgaande van 1700 dossiers op jaarbasis betekent dit een kostenstijging van ongeveer € 544 000,=. Uitgaande van 350 bedrijven betekent dit een kostenstijging van ongeveer € 1555 per bedrijf per jaar. Ten opzichte van de bestaande situatie leidt het voorstel in die zin dus niet tot besparingen. Echter, gerelateerd aan de grote bedragen die gemoeid zijn met geneesmiddelenonderzoek, leidt het voorstel ook niet tot een significante stijging van kosten. Doordat in het voorstel zoveel mogelijk is aangesloten bij het bestaande systeem, is de verzwaring van de administratieve lasten beperkt gebleven. Om te voldoen aan de implementatieverplichting kon de wijziging van het onderhavige wetsvoorstel echter niet achterwege blijven. Overigens is het de Europese Commissie er altijd om te doen geweest het verrichten van geneesmiddelenonderzoek voor de bedrijven eenvoudiger te maken door harmonisatie van de regels aangaande dit onderzoek binnen de Europese Unie. Dit aspect van lastenverlichting kan in dit verband niet ongenoemd blijven. Het onderhavige wetsvoorstel is door het Adviescollege toetsing administratieve lasten (Actal) geselecteerd voor advies. Actal adviseert het wetsvoorstel in te dienen.

## **7. Artikelsgewijze toelichting**

### *Artikel 1, onderdeel A*

Dit artikel wijzigt artikel 1 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (hierna: de wet). In onderdeel d wordt de definitie van onderzoeksprotocol aangepast aan de definitie die de richtlijn geeft van een protocol. Verder wordt in onderdeel f de definitie van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, aangepast aan de definitie die de richtlijn geeft van opdrachtgever. Het begrip opdrachtgever zelf is niet overgenomen in de wet, omdat de wet dat begrip niet met zoveel woorden kent en als uitgangspunt bij de implementatie van de richtlijn geldt om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de bestaande situatie. Opgemerkt zij dat instanties die zich slechts bezighouden met het subsidiëren van wetenschappelijk onderzoek met mensen en die niet betrokken zijn bij het geven van een opdracht tot realisatie of uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek niet onder deze definitie vallen.

In onderdeel g wordt de definitie van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, aangepast aan de definitie die de richtlijn geeft van onderzoeker. Ook hier is ervoor gekozen om niet het begrip onderzoeker in de wet te introduceren. Dit om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de bestaande situatie.

Aan dit artikel is de definitie toegevoegd van een aantal nieuwe begrippen. Grotendeels zijn de definities van deze nieuwe begrippen letterlijk overgenomen uit de richtlijn. Dat is echter niet het geval voor de hierna vermelde definities. De definitie van de krachtens artikel 16 erkende commissie en de centrale commissie is opgenomen, om te bewerkstelligen dat in de wet op een eenvoudige wijze naar die commissies kan worden verwezen.

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen is gedefinieerd omdat

dit college als taak heeft gekregen gegevens over wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen in te voeren in een Europese databank.

De definitie van het begrip andere lidstaat is toegevoegd omdat dit begrip door deze wijziging in de wet wordt gebracht. Door het begrip andere lidstaat te definiëren wordt voorkomen dat het iedere keer geheel moet worden uitgeschreven. Verder is de definitie van Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling toegevoegd omdat dit begrip in de wet wordt geïntroduceerd.

De definitie van schriftelijke toestemming bevat niet de eis, zoals opgenomen in de richtlijn, dat de beslissing om aan wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen deel te nemen, is genomen nadat betrokkene terdege is ingelicht over alle implicaties van het onderzoek. Voorts is in de definitie niet opgenomen dat de beslissing deel te nemen aan het onderzoek geheel vrijwillig door betrokkene of zijn wettelijk vertegenwoordiger moet zijn genomen. Dit vanwege het feit dat deze eisen voort vloeien uit artikel 6.

#### *Artikel I, onderdeel B*

De wijziging van de onderdelen a en b van het tweede lid van artikel 2 zijn technisch van aard. Doordat in artikel 1 een definitie is opgenomen van commissie en van de centrale commissie kan de aanduiding van commissie en centrale commissie in artikel 2 korter zijn.

De wijziging van het derde lid van artikel 2 is noodzakelijk om te bewerkstelligen dat de commissie wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mede toetst aan paragraaf 5a.

#### *Artikel I, onderdeel C*

De toevoeging van artikel 2a vloeit voort uit artikel 7 van de richtlijn. Dit artikel bepaalt dat gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt beoordeeld door één bevoegde commissie die daartoe is aangewezen door de opdrachtgever van het onderzoek. De opdrachtgever heeft bij het aanwijzen van een commissie die het wetenschappelijk onderzoek moet beoordelen niet een geheel vrije keuze. Slechts een commissie die het onderzoek kan beoordelen, gelet op de kring waarvoor zij blijkens de erkenning is ingesteld, komt hiervoor in aanmerking.

Uit de richtlijn vloeit voort dat indien het gespreid uitgevoerde onderzoek zich tot één lidstaat beperkt, de lidstaat moet bepalen dat het onderzoek wordt beoordeeld door één daartoe aangewezen ethische commissie binnen de lidstaat. Strekt het gespreid uitgevoerde wetenschappelijke onderzoek zich uit tot verschillende lidstaten, dan geven even zoveel ethische commissies hun oordeel als er lidstaten betrokken zijn bij het gespreid uitgevoerde onderzoek. Het voorschrift dat het wetenschappelijk onderzoek moet worden beoordeeld door één ethische commissie sluit de mogelijkheid uit dat een aanvraag bij verschillende ethische commissies wordt ingediend teneinde zo veel mogelijk kans te maken op ten minste één positieve beoordeling.

#### *Artikel I, onderdeel D*

Artikel 3 bevat de criteria waaraan wetenschappelijk onderzoek moet voldoen. Deze criteria zijn op bepaalde punten aangepast om te voldoen aan het bepaalde in artikel 3 van de richtlijn. Deze punten hebben niet alleen betrekking op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, doch op al het wetenschappelijk onderzoek met mensen. Op grond van de wijziging van onderdeel c, wordt het met het onderzoek te dienen belang gespecificeerd. Het gaat hierbij om het belang van de proefpersoon en

van andere huidige of toekomstige patiënten dat in redelijke verhouding moet staan tot de bezwaren en de risico's voor de proefpersoon. In onderdeel e wordt naar aanleiding van het bepaalde in artikel 6, derde lid, van de richtlijn bepaald dat al het wetenschappelijk onderzoek moet worden uitgevoerd in daarvoor geschikte instellingen. Met de toevoeging van de nieuwe onderdelen g en i wordt invulling gegeven aan het bepaalde in artikel 6, derde lid, onder j, respectievelijk onder k, van de richtlijn. Op grond van deze wijzigingen mogen degenen die het wetenschappelijk onderzoek uitvoeren en de instelling waar het wetenschappelijk onderzoek wordt verricht slechts een vergoeding ontvangen die niet hoger is dan een bedrag dat in redelijke verhouding staat tot de aard, de omvang en het doel van het wetenschappelijk onderzoek. Voorts dient het onderzoeksprotocol criteria te bevatten voor de werving van proefpersonen.

#### *Artikel I, onderdeel E*

Artikel 3a geeft regels voor de situatie dat het voortzetten van het onderzoek mogelijk onaanvaardbare risico's zou opleveren voor de proefpersoon. Artikel 3a is weliswaar een implementatie van artikel 12, eerste lid, van de richtlijn maar de aard van de regels maakt dat deze ook van toepassing kunnen zijn op andere soorten wetenschappelijk onderzoek met mensen dan geneesmiddelenonderzoek. Wanneer een commissie, bijvoorbeeld op basis van signalen van de IGZ of op grond van door het CBG of de CCMO verstrekte informatie uit de Europese databank gegronde redenen heeft om aan te nemen dat voortzetting van het onderzoek zal leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, kan zij haar eerder gegeven positieve oordeel opschorten of intrekken. Tenzij sprake is van dreigend gevaar wordt, voorafgaand aan deze beslissing, de verrichter of de uitvoerder van het onderzoek in de gelegenheid gesteld zijn zienswijze kenbaar te maken. Het CBG en de CCMO of de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het geval deze optreedt als bevoegde instantie, wordt door de ethische commissie op de hoogte gesteld van het besluit om een eerder gegeven positief oordeel op te schorten of in te trekken. Op zijn beurt informeert het CBG onder opgaaf van redenen het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Europese Commissie.

#### *Artikel I, onderdeel F*

Artikel 6 bevat regels voor het geven van toestemming tot deelname aan wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze regels zijn aangepast aan regels die de richtlijn stelt aan het geven van toestemming. Hiermee zijn de regels die de richtlijn stelt aan het geven van toestemming voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen veralgemeniseerd voor al het onderzoek.

De richtlijn schrijft in artikel 2, onderdeel j, voor dat als betrokkene niet in staat is te schrijven de toestemming ook mondeling in aanwezigheid van tenminste één getuige kan worden gegeven. Verder schrijft de richtlijn in artikel 4, onderdeel a, voor dat de vervangende toestemming die wordt gegeven de vermoedelijke wil van proefpersoon moet weergeven. Het nieuwe tweede onderscheidenlijk het derde lid van artikel 6 geven daaraan gevolg.

Conform het bepaalde in artikel 3, tweede lid, onder b, van de richtlijn kan de proefpersoon of zijn wettelijk vertegenwoordiger een onderhoud hebben met de onderzoeker alvorens hij zijn toestemming voor deelname aan het onderzoek geeft. Op grond van het bepaalde in artikel 4, onderdeel b, van de richtlijn moet een minderjarige proefpersoon over het onderzoek worden ingelicht door een daartoe geschoolde persoon. Deze persoon kan zowel in dienst zijn van de instelling, waar het onderzoek

plaatsvindt, als van buiten de instelling zijn aangetrokken. De betrokken persoon moet geschoold zijn in het verstrekken van informatie aan jeugdigen of aan volwassen personen die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen. De wijziging van het nieuwe zevende lid voorziet daarin. Ook deze wijzigingen hebben een algemene strekking en zijn niet alleen op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen van toepassing, doch op al het wetenschappelijke onderzoek met mensen.

#### *Artikel I, onderdeel G*

Na paragraaf 5 wordt een paragraaf 5a toegevoegd die aanvullende regels bevat voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Artikel 13a geeft dat aan. De richtlijn schrijft voor dat al het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wat betreft opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming moet zijn met de beginselen van goede klinische praktijken. Het bepaalde in artikel 13b geeft hieraan gevolg. De beginselen van goede klinische praktijken worden in Europees verband vastgesteld. Als deze beschikbaar zijn, zullen regels betreffende de beginselen van goede klinische praktijken bij of krachtens een algemene maatregel van bestuur worden vastgelegd.

Ingevolge het bepaalde in artikel 9, zesde lid, van de richtlijn verbiedt artikel 13c in het kader van genterapie wetenschappelijk onderzoek te verrichten dat gericht is op modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde identiteit van de proefpersoon. Ook de Embryowet bevat reeds een verbod betreffende kiembaangetherapie. Dat verbod is echter enerzijds ruimer omdat het niet alleen betrekking heeft op onderzoek met geneesmiddelen en anderzijds beperkter omdat het alleen ingrijpen in het erfelijk materiaal van de kern van kiembaancellen verbiedt. Ingrijpen in het erfelijk materiaal van de mitochondriën wordt door de Embryowet niet verboden en bij de daarvoor te hanteren technieken wordt geen gebruik gemaakt van geneesmiddelen.

De artikelen 13d tot en met 13f bevatten materiële voorwaarden waaraan wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen moet voldoen. Deze voorwaarden gelden naast de voorwaarden die paragraaf 2 bevat. Conform het bepaalde in de richtlijn bepaalt artikel 13d dat de opdrachtgever van het onderzoek of zijn wettelijk vertegenwoordiger gevestigd moet zijn op het grondgebied van de Europese Gemeenschap en dat de geneesmiddelen voor onderzoek en de eventuele hulpmiddelen voor toediening gratis ter beschikking worden gesteld door de opdrachtgever van het onderzoek. Bij algemene maatregel van bestuur kan hierop een uitzondering worden gemaakt. Daarnaast moet een op grond van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg geregistreerde arts of tandarts, die werkzaam is in de gezondheidszorg, de verantwoording dragen voor de medische verzorging en de medische beslissingen over de proefpersonen.

Artikel 13e bevat regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij minderjarigen.

Deze voorwaarden vloeien voort uit artikel 4 van de richtlijn en zijn met het oog op een herkenbare implementatie hier herhaald. Als eerste voorwaarde noemt artikel 13e dat het onderzoek van essentieel belang moet zijn om de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij volwassenen of van andere onderzoeksmethoden te kunnen bevestigen. Aan deze eis is de voorwaarde gekoppeld dat het betrokken onderzoek enig direct voordeel moet inhouden voor de groep van jeugdige patiënten. Daarnaast dient het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met minderjarigen te worden verricht met in achtname van de door het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling vastgestelde wetenschappelijke richtsnoeren. Dit houdt in dat de bedoelde

richtsnoeren moeten worden nageleefd. Het Europese bureau voor geneesmiddelenbeoordeling maakt deze richtsnoeren bekend.

Voorts dienen het risico waaraan de minderjarigen worden blootgesteld en de belastingsgraad specifiek te worden gedefinieerd en permanent te worden gecontroleerd. Opgemerkt zij dat de verplichting het risico en de belastingsgraad te definiëren vóór de voorgestelde wijziging al voortvloeide uit het bepaalde in artikel 3, onderdeel c, van de wet. De voorgestelde wijziging heeft alleen tot gevolg dat uit het onderzoeksprotocol moet blijken dat permanent wordt toegezien op het aan het onderzoek verbonden risico voor de proefpersoon en de belastingsgraad. Als tijdens het verloop van het onderzoek blijkt dat het risico of de belastingsgraad toch hoger zijn dan waar in de definitie van uit is gegaan en dat daardoor het onderzoek in noemenswaardige mate een ongunstiger verloop neemt voor de proefpersoon dan in het onderzoeksprotocol voorzien, dan dient de onderzoeker dit op grond van het bepaalde in artikel 10, eerste lid, te melden aan de ethische commissie die een positief oordeel heeft gegeven over het onderzoek en aan de proefpersoon of zijn wettelijk vertegenwoordiger. Opgemerkt zij dat de opdrachtgever deze melding namens de onderzoeker kan doen indien dit gelet op de opzet van het onderzoek logischer is.

Voorts dient de commissie, die het onderzoek beoordeelt, te beschikken over expertise op het gebied van de kindergeneeskunde. Als de commissie daarover niet beschikt, volstaat het als de betreffende commissie daarover advies heeft ingewonnen inzake klinische, ethische en psychosociale aspecten van het onderzoek van een deskundige op het terrein van de kindergeneeskunde. Tenslotte dient bij de uitvoering van het onderzoek het belang van de patiënt altijd te prevaleren boven dat van de wetenschap en de samenleving.

Artikel 13f bevat de voorwaarden die gelden voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met volwassen wilsonbekwamen. Deze voorwaarden vloeien voort uit artikel 5 van de richtlijn en zijn vergelijkbaar met de voorwaarden die gelden voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij minderjarigen. Ook deze voorwaarden zijn met het oog op een herkenbare implementatie hier herhaald. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met volwassen wilsonbekwamen moet aan de volgende voorwaarden voldoen. Het onderzoek moet van essentieel belang zijn om de resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij personen die niet wilsonbekwaam zijn, of van andere onderzoeksmethoden. Daaraan gekoppeld is de eis dat het onderzoek direct gerelateerd is aan een klinische toestand die de gezondheid van de proefpersoon ondermijnt of die levensbedreigend is voor de proefpersoon. Verder dienen het risico dat de proefpersoon loopt en de belastingsgraad te worden gedefinieerd en permanent te worden gecontroleerd. Zoals hierboven reeds is opgemerkt vloeit dit voor wat betreft de verplichting het aan het onderzoek verbonden risico en de belastingsgraad te definiëren, reeds voort uit het bepaalde in artikel 3, onder c, van de wet. Het onderzoeksprotocol moet voorzien in een permanent toezicht op het aan het onderzoek verbonden risico voor de proefpersoon en de belastingsgraad. Indien tijdens het verloop van het onderzoek blijkt dat het risico of de belastingsgraad groter is dan aanvankelijk ingeschat, moet de onderzoeker hiervan melding maken aan de wettelijk vertegenwoordiger van de wilsonbekwame proefpersoon en aan de commissie die het onderzoek heeft goedgekeurd. De commissie die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen beoordeelt, dient te beschikken over expertise op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken populatie waar het onderzoek zich op richt. Indien de commissie daarover niet beschikt, kan de commissie volstaan met het inwinnen van advies van een deskundige over deze onderwerpen. Voorts dient het belang van de patiënt altijd te prevaleren

boven dat van de wetenschap of van de samenleving. Tenslotte geldt de eis dat de redelijke verwachting moet bestaan dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's dan wel dat de redelijke verwachting moet bestaan dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is. Deze eis vloeit voort uit artikel 5, onderdeel i, van de richtlijn. Wij zijn van oordeel dat de artikelen 13e en 13f geen strengere eisen stellen dan hetgeen reeds is bepaald in de artikelen 3 en 4 van de WMO. Zulks wordt bevestigd door de inmiddels in PbEG nr. 2002, L 300 gerectificeerde tekst van artikel 5, onderdeel i, van de richtlijn. Derhalve kan het onderzoek met wilsonbekwamen op dezelfde voet als voorheen doorgang blijven vinden.

Artikel 13g bevat procedureregels voor de aanvraag van een positief oordeel van de ethische commissie over een onderzoeksprotocol inzake wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Deze regels vloeien voort uit artikel 6 van de richtlijn. De ethische commissie moet haar oordeel geven over een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen binnen zestig dagen na ontvangst van de aanvraag. Binnen deze periode kan de betrokken commissie eenmaal om nadere informatie vragen in aanvulling op de door de aanvrager reeds verstrekte informatie. Bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie en met geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten wordt de termijn waarbinnen de betrokken commissie haar oordeel moet geven met dertig dagen verlengd. In die gevallen beslist de commissie binnen negentig dagen na ontvangst van de aanvraag. Voor de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie gelden geen specifieke termijnen. Daarvoor gelden de termijnen van de Algemene wet bestuursrecht. Op grond van het bepaalde in artikel 4:13 geldt daarvoor een termijn van acht weken, die op grond van het bepaalde in artikel 4:14 verlengd kan worden indien de beschikking niet binnen acht weken gegeven kan worden. Voor zover xenogene celtherapie valt onder het verbod op grond van de Wet op bijzondere medische verrichtingen tot het uitvoeren van xenotransplantatie, mag xenogene celtherapie slechts worden verricht indien het op grond van de Wet op bijzondere medische verrichtingen is aangewezen. Op grond van deze wet kunnen slechts verrichtingen worden aangewezen waarbij naar heersend medisch inzicht onaanvaardbare risico's voor de patiënt zijn uitgesloten. Zoals gemeld gelden voor de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie de in artikel 13g genoemde termijnen niet.

Artikel 13h regelt dat bij ministeriële regeling zal worden vastgelegd aan welke eisen een aanvraag om een positief oordeel van een ethische commissie moet voldoen.

Zoals uiteengezet in het algemeen deel mag wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen slechts plaatsvinden voor zover een ethische commissie enerzijds een positief oordeel heeft gegeven over het onderzoeksprotocol en de bevoegde instantie anderzijds geen gemotiveerde bezwaren daartegen heeft gemaakt. Voor de doorgang van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen moet dus aan deze twee voorwaarden zijn voldaan. In de meeste gevallen wordt door het verstrijken van de voor het kenbaar maken van gemotiveerde bezwaren geldende termijn duidelijk dat er geen gemotiveerde bezwaren tegen het onderzoek zijn. In aantal gevallen zal de bevoegde instantie expliciet schriftelijk moeten aangeven dat er geen gemotiveerde bezwaren tegen het onderzoek zijn.

Artikel 13i bevat de procedureregels betreffende de bevoegde instantie. Deze regels vloeien voort uit artikel 9 van de richtlijn. In het gros van de gevallen treedt de centrale commissie op als bevoegde instantie die gemotiveerd bezwaar kan maken tegen wetenschappelijk onderzoek met

geneesmiddelen. In een beperkt aantal gevallen treedt de centrale commissie zelf als ethische commissie op. In die gevallen kan de centrale commissie op grond van de richtlijn niet tevens optreden als bevoegde instantie. De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport treedt in deze gevallen op als bevoegde instantie die gemotiveerde bezwaren kan maken. Onder andere voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie en wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie is dit het geval. Hoofdlijn van de procedureregels is dat de bevoegde instantie gemotiveerde bezwaren kan maken tegen wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

Voor de start van het wetenschappelijk onderzoek stelt de opdrachtgever de bevoegde instantie op de hoogte van het onderzoek. Hierbij wordt het onderzoekersdossier aan de bevoegde instantie ter beschikking gesteld. Hoewel het niet noodzakelijk is dat de beide procedures tegelijkertijd lopen, ligt het voor de hand dat de opdrachtgever het onderzoeksprotocol tegelijkertijd voorlegt aan de ethische commissie en de bevoegde instantie. De bevoegde instantie kan binnen zestig dagen na ontvangst van de kennisgeving van het onderzoek gemotiveerde bezwaren kenbaar maken aan de opdrachtgever. Indien de bevoegde instantie binnen deze termijn gemotiveerde bezwaren kenbaar maakt, kan de opdrachtgever eenmaal een wijziging aanbrengen in het voorgenomen onderzoek met als doel tegemoet te komen aan de bezwaren van de instantie. Wenst de opdrachtgever dat niet te doen, dan mag het betreffende onderzoek niet plaatsvinden.

De mogelijkheid die artikel 9, vierde lid, tweede volzin, van Richtlijn nr. 2001/20/EG biedt om voor het verstrijken van de termijn van zestig dagen reeds te melden dat er geen bezwaar bestaat tegen het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, is niet in de WMO overgenomen omdat dit niet noodzakelijk is. Ook zonder de bedoelde bepaling kan de bevoegde instantie voor het verstrijken van de termijn van zestig dagen aan de opdrachtgever melden dat er geen bezwaren tegen het onderzoek bestaan. Om de bevoegde instantie zo min mogelijk te belasten is voor de volgende procedure gekozen: bij ontvangst van kennisgeving van het onderzoek zal de bevoegde instantie een ontvangstbevestiging sturen die de aanvang van de termijn markeert en aangeeft dat eventuele bezwaren tegen het onderzoek binnen zestig dagen kenbaar worden gemaakt. Zoals vermeld staat het de bevoegde instantie evenwel vrij om haar oordeel eerder en expliciet aan de aanvrager mee te delen en zal dit indien mogelijk ook doen.

Zoals opgemerkt zal in de meeste gevallen de bevoegde instantie stilzwijgend duidelijk maken dat ze geen gemotiveerde bezwaren tegen het onderzoek heeft, door geen gemotiveerde bezwaren kenbaar te maken binnen de daarvoor geldende termijn. Echter voor onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie, somatische celtherapie, met inbegrip van xenogene celtherapie alsmede met geneesmiddelen, die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, geldt dat de bevoegde instantie uitdrukkelijk schriftelijk moet hebben verklaard geen bezwaar tegen het onderzoek te hebben. Voor onderzoek met de hiervoor genoemde geneesmiddelen kan de termijn waarbinnen de bevoegde instantie gemotiveerd bezwaar kan maken met ten hoogste dertig dagen verlengd worden. Voor de beoordeling of er gemotiveerde bezwaren moeten worden gemaakt tegen wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie gelden op grond van deze wet geen specifieke termijnen. Voor genoemd onderzoek zijn de termijnen van de Algemene wet bestuursrecht van kracht.

In een ministeriële regeling zal worden vastgelegd welke bewijsstukken moeten worden overgelegd bij de kennisgeving van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen aan de bevoegde instantie.

Het eerste lid van artikel 13j bevat de criteria waaraan de bevoegde instantie toetst. Op grond van het in het eerste lid bepaalde, maakt de bevoegde instantie slechts bezwaar indien in de Europese databank reeds bijwerkingen van het te onderzoeken geneesmiddel zijn opgenomen die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon dan wel er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat het onderzoek kennelijke strijd oplevert met de beginselen van goede klinische praktijken. Deze laatste beoordeling door de bevoegde instantie zal een marginale toets zijn. De medisch-ethische toetsingscommissie is immers verantwoordelijk voor de integrale beoordeling van het gehele wetenschappelijk onderzoek. De centrale commissie of de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport kan bij de beoordeling van het wetenschappelijk onderzoek de Inspectie voor de Gezondheidszorg vragen te controleren of het wetenschappelijk onderzoek waarvan het in kennis is gesteld, kan plaatsvinden conform de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Een dergelijke controle kan dienstig zijn indien de bevoegde instantie bij de beoordeling van de ter beschikking gestelde bescheiden twijfels heeft of bij de uitvoering van het betreffende wetenschappelijk onderzoek kan worden voldaan aan de eisen van deze wet.

De artikelen 5:12, 5:13 en 5:15 tot en met 5:20 van de Algemene wet bestuursrecht, waarin de specifieke bevoegdheden van toezichthouders geregeld zijn, zijn van overeenkomstige toepassing op de controles die de Inspectie voor de Gezondheidszorg ten behoeve van de commissie uitvoert. Het is nodig dit te bepalen omdat deze bepalingen niet rechtstreeks van toepassing zijn vanwege het feit dat de gevraagde activiteiten van de Inspectie voor de Gezondheidszorg niet zijn aan te merken als toezicht op de naleving. De controle die de Inspectie voor de Gezondheidszorg uitvoert, staat slechts de bevoegde instantie ten dienste in gevallen waarin er twijfel bestaat over de vraag of er gemotiveerde bezwaren zijn tegen een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen waarvan de centrale commissie in kennis is gesteld.

Op grond van de hiërarchische verhouding tussen de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en de Inspectie voor de Gezondheidszorg is het formeel gezien niet noodzakelijk te bepalen dat de minister de inspectie kan vragen te controleren of het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kan plaatsvinden conform de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Echter om te bewerkstelligen dat ook op de controles die de Inspectie voor de Gezondheidszorg op verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport uitvoert de bovengenoemde bepalingen van de Algemene wet bestuursrecht van toepassing zijn, is het toch noodzakelijk dit expliciet in de wet op te nemen. Daarom bepaalt artikel 13j dat de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Inspectie voor de Gezondheidszorg kan verzoeken een controle uit voeren of het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kan plaatsvinden conform deze wet.

Op grond van artikel 13k kan de opdrachtgever na de aanvang van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen het onderzoeksprotocol nog wijzigen; artikel 10 van de richtlijn laat dit toe. Indien het echter gaat om een substantiële wijziging en de wijziging effect kan hebben op de veiligheid van proefpersonen of van invloed kan zijn op de interpretatie van wetenschappelijke documenten die het verloop van het onderzoek onderbouwen of om andere reden veel betekend is, zijn er voorwaarden verbonden aan de bedoelde wijziging. Als voorwaarde geldt dat de wijziging aan de ethische commissie en de bevoegde instantie ter toetsing moet worden voorgelegd. Indien het onderzoek ook in het buitenland plaatsvindt zal het ook aan de betrokken bevoegde instanties van andere lidstaten moeten worden voorgelegd. Voor de ethische commissie geldt



een termijn van vijftig dagen waarbinnen de substantiële wijziging van het onderzoeksprotocol moet worden beoordeeld. Nationaal is een zelfde termijn vastgesteld voor de bevoegde instantie om gemotiveerde bezwaren tegen de substantiële wijziging van het onderzoeksprotocol te maken.

Indien de nationale bevoegde instantie of de instantie van een andere betrokken lidstaat gemotiveerde bezwaren heeft geuit tegen de voorgenomen wijziging van het protocol, kan het onderzoek slechts doorgang vinden indien de voorgenomen wijziging wordt aangepast aan de gemaakte bezwaren.

Het bepaalde in artikel 10, onderdeel b, van de richtlijn leidt niet tot wijziging van de wet, omdat het bepaalde in artikel 10, eerste lid, van de WMO een verdergaande bescherming aan de proefpersoon biedt dan het bepaalde in de richtlijn. Immers indien het onderzoek een ongunstiger verloop neemt dan in het protocol voorzien, moet het onderzoek worden opgeschort tot de medisch ethische toetsingscommissie een nader positief oordeel heeft gegeven. Op grond van het bepaalde in artikel 10, onderdeel b, van de richtlijn, hoeven de opdrachtgever en de onderzoeker in vergelijkbare gevallen slechts dringende veiligheidsmaatregelen te treffen. Artikel 3, eerste lid, van de richtlijn laat toe dat lidstaten bestaande verderstrekkende maatregelen dan de richtlijn laten bestaan, voor zover zij in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin de richtlijn voorziet. Van deze mogelijkheid is gebruik gemaakt.

Artikel 13l bevat regels op grond waarvan de opdrachtgever aan de ethische commissie, de bevoegde instantie en voor zover van toepassing de bevoegde instanties van andere lidstaten melding moet maken van het feit dat het onderzoek is beëindigd. Deze regels gelden zowel voor een reguliere beëindiging als voor een voortijdige stopzetting van het onderzoek.

Op grond van artikel 13m zal bij nadere uitvoeringsregeling worden bepaald welke gegevens het CBG moet invoeren in de Europese databank. Artikel 11 van de richtlijn geeft hiervan een opsomming, die zal worden overgenomen in de lagere regelgeving. Het gaat hierbij om alle relevante stukken inzake het wetenschappelijk onderzoek.

De Europese databank is op grond van deze wet uitsluitend toegankelijk voor het CBG, de centrale commissie of de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport als nationaal bevoegde instantie, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de bevoegde instanties van andere lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Europese Commissie. Bij algemene maatregel van bestuur kunnen nog regels worden gesteld met betrekking tot de vertrouwelijkheid van deze gegevens.

Artikel 13n regelt wat er moet gebeuren indien de bevoegde instantie objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de opdrachtgever tot het onderzoek, de onderzoeker of iemand anders die bij het onderzoek betrokken is zijn verplichtingen niet langer nakomt. In dat geval stelt zij de betrokkene daarvan op de hoogte en geeft aan welke gedragslijn deze moet volgen om de geconstateerde gebreken te herstellen. Opgemerkt zij dat het niet nakomen van de voorgeschreven gedragslijn strafbaar is gesteld in artikel 33 van de WMO. De bevoegde instantie stelt de ethische commissie, de andere bevoegde instanties en de Europese Commissie daarvan onmiddellijk op de hoogte.

Artikel 13o bevat procedureregels voor de melding van ernstige ongewenste voorvallen. Deze procedureregels zijn een voortzetting van de reeds bestaande regels die zijn opgenomen in het algemene deel van het genoemde richtsnoer voor Good Clinical Practice van de ICH. Op grond van het bepaalde in artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten moet deze richtsnoer al voor de inwerkingtreding van deze wet worden nageleefd.

Artikel 13p regelt de wijze waarop onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen moeten worden geregistreerd en gerapporteerd aan het CBG. Opgemerkt zij dat alle bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek moeten worden gerapporteerd aan het CBG. Dit betekent voor onderzoek dat wordt verricht met ongeregistreerde geneesmiddelen een afwijking ten opzichte van de tot nu toe bestaande situatie. De bijwerkingen van ongeregistreerde producten moesten immers tot nu toe worden gemeld aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Op grond van artikel 13p moeten deze bijwerkingen vanaf de inwerkingtreding van deze wet worden gemeld aan het CBG. Het CBG draagt er vervolgens zorg voor dat de gemelde bijwerkingen worden opgenomen in de Europese databank. Opgemerkt zij dat melding van de bijwerkingen van ongeregistreerde geneesmiddelen enkel noodzakelijk is vanwege het invoeren hiervan in de Europese databank. Overigens zij opgemerkt dat in Nederland geen aparte nationale registratie plaatsvindt van de gemelde onverwachte ernstige bijwerkingen. Het CBG draagt ervoor zorg dat deze gegevens direct in de Europese databank worden ingevoerd. Artikel 13q bevat procedureregels voor de jaarlijkse rapportage van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek. De verplichting voor de opdrachtgever om jaarlijks alle vermoedens van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek te rapporteren is nieuw en vloeit voort uit het bepaalde in artikel 17 van de richtlijn. Artikel 13r bepaalt dat er bij ministeriële regeling eisen kunnen worden gesteld aan de rapportages bedoeld in de artikelen 13p en 13q.

#### *Artikel I, onderdeel H*

In verband met het feit dat de centrale commissie optreedt als bevoegde instantie die beoordeelt of er gemotiveerde bezwaren bestaan tegen wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, wordt de centrale commissie uitgebreid met een persoon die deskundig is op het gebied van de farmacie.

Met de toevoeging aan het negende lid van artikel 14 wordt de onafhankelijkheid van de centrale commissie meer expliciet geregeld. Artikel 2, onderdeel k, van de richtlijn schrijft deze onafhankelijkheid voor. Op grond van artikel 14, negende lid, dient het reglement van de centrale commissie een voorziening te bevatten op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien dat lid betrokken is bij het betreffende wetenschappelijk onderzoek.

Deze betrokkenheid kan zowel bestaan bij het geven van de opdracht tot het onderzoek als bij het uitvoeren van het onderzoek. Hiermee wordt voor de centrale commissie de onafhankelijkheid zeker gesteld ten opzichte van het te beoordelen onderzoek.

#### *Artikel I, onderdeel I*

De wijziging van artikel 16, tweede lid, onderdeel a, houdt verband met de inhoudelijke beoordeling van het onderzoek met geneesmiddelen die de richtlijn voorschrijft. Op grond hiervan dient de ethische commissie ook te beschikken over personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en op het gebied van de klinische farmacologie. Het is mogelijk dat deze twee deskundigheden zich in een persoon verenigen. Overigens zij opgemerkt dat het een ethische commissie vrijstaat advies in te winnen van een andere deskundige dan die genoemd in artikel 16, tweede lid, onderdeel a, als dat nodig is voor de beoordeling van een specifiek wetenschappelijk onderzoek.

De toevoeging van het nieuwe onderdeel d aan artikel 16 houdt, evenals de toevoeging aan het nieuwe onderdeel e ook verband met de eis van

onafhankelijkheid die de richtlijn in artikel 2, onderdeel k, stelt. In onderdeel d gaat het om de onafhankelijkheid van de ethische commissie ten opzichte van de instantie die de ethische commissie heeft ingesteld. De onafhankelijkheid van de ethische commissie moet worden geregeld in haar reglement. Te denken valt hierbij aan zaken als de wijze van benoeming en ontslag van de leden van de ethische commissie. Dit reglement zal veelal zijn opgesteld door de organisatie die de ethische commissie in het leven heeft geroepen.

De toevoeging aan het nieuwe onderdeel e, van het tweede lid, van artikel 16 komt overeen met het bepaalde in artikel 14, negende lid. Hiermee lopen de betreffende procedures van de centrale commissie en ethische commissie gelijk. Zowel het reglement van de centrale commissie als de ethische commissie moet een voorziening bevatten op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid niet mag deelnemen aan de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek wanneer het betrokken is bij de opdracht tot het wetenschappelijk onderzoek dan wel de uitvoering daarvan.

#### *Artikel I, onderdeel J*

De wijziging van artikel 18 houdt verband met de in artikel 2 opgenomen definitie van een commissie.

#### *Artikel I, onderdeel K*

Door de wijziging van artikel 23 kan er alleen nog administratief beroep worden ingesteld tegen een door een ethische commissie gegeven oordeel dat geen betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Voor dat onderzoek staat het administratief beroep na de inwerkingtreding van deze wet niet meer open. Voor deze wijziging is gekozen omdat de centrale commissie voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen ook reeds optreedt als bevoegde instantie in de zin van artikel 9 van de richtlijn. De centrale commissie heeft daarmee een primaire taak gekregen bij de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Het besluit van de centrale commissie geen gemotiveerde bezwaren kenbaar te maken is in alle gevallen naast een positief oordeel van de ethische commissie noodzakelijk voor de doorgang van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Deze taak verdraagt zich niet met het tegelijkertijd zijn van een instantie waarbij administratief beroep kan worden ingesteld tegen een door een ethische commissie gegeven oordeel.

#### *Artikel I, onderdeel L*

Aan artikel 28 is een derde lid toegevoegd teneinde bij of krachtens algemene maatregel van bestuur nadere regels te kunnen stellen aan het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Deze bepaling houdt verband met artikel 15 van de richtlijn en maakt het mogelijk om op lager niveau dan de wet zo nodig nog regels te stellen aan het toezicht op de naleving van de voorschriften van de wet met betrekking tot het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

#### *Artikel I, onderdeel M*

Door de wijziging van artikel 33 wordt ook de overtreding van verplichtingen vervat in paragraaf 5a strafbaar gesteld. Met dezelfde straf wordt strafbaar gesteld de overtreding van het verbod wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen te verrichten dat gericht is op modificatie van

de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.

*Artikel II*

De inwerkingtreding van deze wet zal bij koninklijk besluit worden geregeld. De inwerkingtreding kan voor de verschillende artikelen of onderdelen verschillen.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
C. I. J. M. Ross-van Dorp

De Minister van Justitie,  
J. P. H. Donner

Artikel van richtlijn nr. 2001/20/EG	Artikel van de nationale regelgeving waarin de bepaling van de richtlijn is geïmplementeerd
artikel 1, eerste lid artikel 1, tweede lid artikel 1, derde lid artikel 1, vierde lid artikel 2, onder a artikel 2, onder b artikel 2, onder c artikel 2, onder d artikel 2, onder e artikel 2, onder f, eerste en tweede volzin Artikel 2, onder f, derde volzin artikel 2, onder g artikel 2, onder h artikel 2, onder i artikel 2, onder j	behoeft geen implementatie behoeft geen implementatie artikel 13b, tweede lid, WMO artikel 13b, eerste lid, WMO artikel 1, onder n, WMO artikel 1, onder m, WMO behoeft geen implementatie artikel 1, onder o, WMO artikel 1, onder f, WMO artikel 1, onder g, eerste volzin WMO artikel 1, onder g, tweede volzin, WMO artikel 1, onder p, WMO artikel 1, onder d, WMO artikel 1, onder c, WMO artikel 1, onder u, en artikel 6, tweede en vijfde lid, WMO
artikel 2, onder k artikel 2, onder l artikel 2, onder m artikel 2, onder n artikel 2, onder o artikel 2, onder p artikel 3, eerste lid artikel 3, tweede lid, onder a artikel 3, tweede lid, onder b artikel 3, tweede lid, onder c artikel 3, tweede lid, onder d artikel 3, tweede lid, onder e artikel 3, tweede lid, onder f artikel 3, derde lid artikel 3, vierde lid artikel 4, onder a	artikel 16 en 14 WMO behoeft geen implementatie artikel 1, onder q, WMO artikel 1, onder r, WMO artikel 1, onder s, WMO artikel 1, onder t, WMO behoeft geen implementatie artikel 3, onder c, WMO artikel 6, vijfde en negende lid, WMO artikelen 3, 4, 5, 6, 7 en 12 WMO artikel 6, eerste, tweede en vijfde lid WMO artikel 6, negende lid, WMO artikel 7 WMO artikel 13d, onder c, WMO artikelen 9 en 11 WMO artikel 6, eerste lid, onder b en d, derde lid, en negende lid WMO
artikel 4, onder b artikel 4, onder c artikel 4, onder d artikel 4, onder e	artikel 6, zevende lid, WMO artikel 4, tweede lid, WMO artikel 3, onder f, WMO artikel 4, eerste lid, en artikel 13e, onder a, WMO
Artikel 4, onder f Artikel 4, onder g	artikel 13e, onder b, WMO artikel 4, eerste lid, tweede volzin, laatste deel, artikel 13e, onder c, WMO
Artikel 4, onder h Artikel 4, onder i Artikel 5, onder a	artikelen 2, 3, 13e, onder d, 14 en 16 WMO Artikel 13e, onder e, WMO Artikel 6, eerste lid, onder c, en artikel 6, derde en negende lid, WMO
Artikel 5, onder b Artikel 5, onder c Artikel 5, onder d Artikel 5, onder e Artikel 5, onder f	Artikel 6, zevende lid, WMO Artikel 4, tweede lid, WMO Artikel 3, onder f, WMO Artikel 13f, onder a, WMO Artikel 4, eerste lid, tweede volzin, laatste deel en artikel 13f, onder b, WMO
Artikel 5, onder g Artikel 5, onder h Artikel 5, onder i Artikel 6, eerste lid Artikel 6, tweede lid Artikel 6, derde lid, onder a Artikel 6, derde lid, onder b Artikel 6, derde lid, onder c Artikel 6, derde lid, onder d Artikel 6, derde lid, onder e Artikel 6, derde lid, onder f Artikel 6, derde lid, onder g	Artikelen 2, 3, 13f, onder c, 14 en 16 WMO Artikel 13f, onder d, WMO Artikel 13f, onder e, WMO Artikel 14 en artikel 16 WMO Artikel 2, tweede lid, WMO Artikel 3, onder a en d, WMO Artikel 3, onder c en h, WMO Artikel 2, tweede lid, WMO Artikel 3, onder e, WMO Artikel 13g, eerste lid, WMO artikel 3, onderdeel e, WMO Artikel 4 en artikel 6, eerste tot en met achtste lid, WMO
Artikel 6, derde lid, onder h Artikel 6, derde lid, onder i Artikel 6, derde lid, onder j Artikel 6, derde lid, onder k	Artikel 7 WMO artikel 7 WMO Artikel 3, onder f en g, WMO Artikel 3, onder j, WMO

artikel 1, eerste lid	behoeft geen implementatie
Artikel 6, vierde lid	Behoeft geen implementatie
Artikel 6, vijfde lid	Artikel 13g, eerste lid, WMO
Artikel 6, zesde lid	Artikel 13g, tweede lid, WMO
Artikel 6, zevende lid, eerste twee volzinnen	Artikel 13g, derde lid, WMO
Artikel 6, zevende lid, derde volzin	Behoeft geen implementatie
Artikel 6, zevende lid, laatste volzin	Artikel 13g, vierde lid, WMO
Artikel 7	Artikel 2a, tweede lid, WMO
Artikel 8	Artikel 13h, WMO
Artikel 9, eerste lid	Artikel 2, tweede lid en artikel 13i, eerste lid, WMO
Artikel 9, tweede lid	Artikel 13i, tweede lid, WMO
Artikel 9, derde lid	Artikel 13i, derde lid, WMO
Artikel 9, vierde lid, eerste alinea	Artikel 13i, derde lid, WMO
Artikel 9, vierde lid, tweede alinea	Artikel 13i, vierde lid, WMO
Artikel 9, vijfde lid	Behoeft geen implementatie omdat in Nederland geen gebruik wordt gemaakt van de mogelijkheid die artikel 9, vijfde lid, van de richtlijn biedt
Artikel 9, zesde lid, eerste volzin	Artikel 13i, vierde lid, WMO
Artikel 9, zesde lid, tweede volzin	Artikel 13c WMO
Artikel 9, zevende lid	Behoeft geen implementatie
Artikel 9, achtste lid	Artikel 13i, zesde lid, WMO
Artikel 10, onderdeel a, eerste volzin	Artikel 13k, eerste lid, WMO
Artikel 10, onderdeel a, tweede en volgende volzinnen	Artikel 13k, tweede tot en met het vijfde lid, WMO
Artikel 10, onderdeel b	Artikel 10 WMO
Artikel 10, onder c	Artikel 13l WMO
Artikel 11, eerste lid	Artikel 13m, eerste en tweede lid, WMO
Artikel 11, tweede lid	Artikel 13m, derde lid, WMO
Artikel 11, derde lid	Artikel 13m, tweede en vierde lid WMO
Artikel 12, eerste lid, eerste alinea	artikel 3a, eerste lid, WMO
Artikel 12, eerste lid, tweede alinea	Artikel 3a, tweede lid, WMO
artikel 12, derde alinea	Artikel 3a, vierde lid, WMO
Artikel 12, tweede lid	Artikel 13n, WMO
Artikel 13	Wijziging van het Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten
Artikel 14	Wijziging van de Regeling goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten
Artikel 15, eerste lid, eerste volzin	Artikel 28, eerste en tweede lid, WMO
Artikel 15, eerste lid, tweede volzin	Artikel 28, eerste en derde lid, WMO
Artikel 15, tweede lid	Artikel 28, eerste en derde lid, WMO
Artikel 15, derde lid	Behoeft geen implementatie
Artikel 15, vierde lid	Behoeft geen implementatie
Artikel 15, vijfde lid	Artikel 28, eerste en derde lid, WMO
Artikel 16, eerste lid	Artikel 13o, eerste lid, WMO
Artikel 16, tweede lid	Artikel 13o, tweede lid, WMO
Artikel 16, derde lid	Artikel 13o, derde lid, WMO
Artikel 16, vierde lid	Artikel 13o, vierde lid, WMO
Artikel 17, eerste lid, onder a	Artikel 13p, eerste lid, WMO
Artikel 17, eerste lid, onder b	Artikel 13p, tweede lid, WMO
Artikel 17, eerste lid, onder c	artikel 13q, tweede lid, WMO
Artikel 17, eerste lid, onder d	Artikel 13p, derde lid, WMO
Artikel 17, tweede lid	Artikel 13q, eerste lid, WMO
Artikel 17, derde lid, onder a	Artikel 13q, tweede lid, WMO
Artikel 17, derde lid, onder b	Behoeft geen implementatie
Artikel 18	Artikel 13r WMO
Artikel 19, eerste alinea, eerste volzin	Behoeft geen implementatie
Artikel 19, eerste alinea, tweede volzin	Artikel 13d, onderdeel a, WMO
Artikel 19, tweede alinea,	Artikel 13d, onder b, WMO
Artikel 19, derde alinea	Behoeft geen implementatie
Artikel 20	Behoeft geen implementatie
Artikel 21	Behoeft geen implementatie
Artikel 22	Artikel II van de wijziging WMO (wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen)
Artikel 23	Behoeft geen implementatie
Artikel 24	Behoeft geen implementatie