

die werden voorgesteld, onverminderd de mogelijke tussenkomst van administratieve wijzigingen van de voormelde vergoedingsbasis sinds de inwerkingtreding van de beslissing van de Minister over deze groepsgewijze herziening, hetzij in uitvoering van de wettelijke en reglementaire bepalingen die hun uitwerking hebben op de betrokken vergoedingsbasis zonder enig voorafgaand beslissingsproces, hetzij ingevolge de inwerkingtreding van wijzigingen in de toepasselijke reglementering. »

Art. 5. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 6. Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 17 mei 2006.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,
R. DEMOTTE

proposés, sans préjudice de l'intervention possible de modifications administratives de la base de remboursement précitée depuis l'entrée en vigueur de la décision du Ministre relative à cette révision par groupes, soit en application de dispositions légales et réglementaires qui produisent leur effet sur la base de remboursement concernée sans aucun procédé de décision préalable, soit suite à l'entrée en vigueur de modifications de la réglementation qui est d'application. »

Art. 5. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 6. Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 17 mai 2006.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,
R. DEMOTTE

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU

N. 2006 — 2112

[C — 2006/22447]

18 MEI 2006. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 30 juni 2004 tot bepaling van uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon voor wat betreft klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de Grondwet, inzonderheid op artikel 108;

Gelet op de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, inzonderheid op de artikelen 4, tweede lid, 12, § 2, 2°), 24, §§ 1 tot en met 5, 25 en 26, § 1, eerste lid en § 5;

Gelet op het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 1, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 20 november 1962, 12 december 1969, 1 augustus 1985, 15 juli 1997, 29 juni 1999, 8 november 2001 en 30 juni 2004, artikel 2, vervangen bij het koninklijk besluit van 31 december 1992 en gewijzigd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, artikel 2bis, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, artikel 3, § 1, 7°, a), gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 8 november 2001, 27 februari 2003 en 30 juni 2004 en bij de wet van 7 mei 2004, artikel 43, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004 en artikel 49bis, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004;

Gelet op de Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen;

Gelet op het advies van het Raadgevend Comité voor Bio – ethiek, gegeven op 8 mei 2006;

Gelet op het advies nr 40.219/3 van de Raad van State, gegeven op 25 april 2006, in toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 1° van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. In het koninklijk besluit van 30 juni 2004 tot bepaling van uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon voor wat betreft klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1°) in artikel 1, waarvan de bestaande tekst § 1 zal vormen, wordt een § 2 ingevoegd, luidend als volgt :

« § 2. Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder :

1°) farmaceutische kwaliteitswaarborging : het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen of geneesmiddelen voor onderzoek de voor het gebruik waarvoor zij zijn bestemd vereiste kwaliteit bezitten;

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT

F. 2006 — 2112

[C — 2006/22447]

18 MAI 2006. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la Constitution, notamment l'article 108;

Vu la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, notamment les articles 4, alinéa 2, 12, § 2, 2°), 24, §§ 1^{er} jusqu'à 5, 25 et 26, § 1^{er}, alinéa 1^{er} et § 5;

Vu l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, notamment l'article 1^{er}, modifié par les arrêtés royaux des 20 novembre 1962, 12 décembre 1969, 1^{er} août 1985, 15 juillet 1997, 29 juin 1999, 8 novembre 2001 en 30 juin 2004, l'article 2, remplacé par l'arrêté royal du 31 décembre 1992 et modifié par l'arrêté royal du 30 juin 2004, l'article 2bis, inséré par l'arrêté royal du 30 juin 2004, l'article 3, § 1^{er}, 7°, a), modifié par les arrêtés royaux des 8 novembre 2001, 27 février 2003 et 30 juin 2004 et par la loi du 7 mai 2004, l'article 43, modifié par l'arrêté royal du 30 juin 2004 en l'article 49bis, inséré par l'arrêté royal du 30 juin 2004;

Vu la Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments;

Vu l'avis du Comité consultatif de Bioéthique, donné le 8 mai 2006;

Vu l'avis n° 40.219/3 du Conseil d'Etat, donné le 25 avril 2006, en application de l'article 84, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 1° des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. A l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain, sont apportées les modifications suivantes :

1°) à l'article 1^{er}, dont le texte actuel formera le § 1^{er}, il est inséré un § 2, libellé comme suit :

« § 2. Pour l'application du présent arrêté on entend par :

1°) assurance de qualité pharmaceutique : la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments et / ou les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés;

2°) goede praktijken bij het vervaardigen : het aspect van de kwaliteitswaarborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds volgens de aan het gebruik waarvoor zij zijn bestemd aangepaste kwaliteitsnormen worden vervaardigd en gecontroleerd;

3°) blinderen : het bewust verbergen van de identiteit van een geneesmiddel voor onderzoek overeenkomstig de aanwijzingen van de opdrachtgever;

4°) blinding opheffen : het bekendmaken van de identiteit van een geblindeerd geneesmiddel. »;

2°) in artikel 2 wordt tussen het tweede en het derde lid, het volgende lid ingevoegd :

« Het chemisch – farmaceutisch dossier betreffende het geneesmiddel voor onderzoek zoals bedoeld in artikel 12, § 2, 2°) van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 is samengesteld conform het CTD-formaat beschreven in bijlage I, deel I, module 3 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen. Dit dossier bevat voor de actieve bestandde(e)l(en) en voor het eindproduct alle relevante informatie over de ontwikkeling, het fabricageproces, de typering en kenmerken, de verrichtingen en eisen betreffende de kwaliteitscontrole en de houdbaarheid en bevat een beschrijving van de samenstelling en de aanbestedingsvorm van het eindproduct. Voor de samenstelling van dit dossier dient rekening gehouden te worden met het gedetailleerde richtsnoer getiteld « Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial » van de door de Europese Commissie bekendgemaakte « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » in de meest recente beschikbare uitgave. »;

3°) de woorden « hoofdstuk VII – Slotbepalingen » worden vervangen door de woorden « hoofdstuk XII – Slotbepalingen »;

4°) de artikelen 9 en 10 worden hernummerd tot respectievelijk de artikelen 33 en 34;

5°) een nieuw hoofdstuk VII wordt ingevoegd, getiteld « Goede klinische praktijken voor het ontwerpen en uitvoeren van de klinische studie alsook het registreren en rapporteren van de resultaten van klinische proeven »;

6°) een nieuw artikel 9 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 9. § 1. De rechten, de veiligheid en het welzijn van proefpersonen wegen zwaarder dan de belangen van de wetenschap en de samenleving.

§ 2. Alle personen die bij de uitvoering van een klinische proef zijn betrokken, zijn door opleiding, scholing en ervaring gekwalificeerd om de hun toevertrouwde taken uit te voeren.

§ 3. De klinische proeven zijn wetenschappelijk verantwoord en voldoen in alle opzichten aan de ethische beginselen.

§ 4. De nodige procedures om de kwaliteit van elk aspect van de klinische proeven te waarborgen, worden nageleefd. »;

7°) een nieuw artikel 10 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 10 : De beschikbare niet-klinische en klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek dient voldoende te zijn om de voorgestelde klinische proef te ondersteunen.

De klinische proeven worden uitgevoerd overeenkomstig de Verklaring van Helsinki betreffende de ethische beginselen voor medisch onderzoek met mensen, die is vastgesteld door de algemene vergadering van de World Medical Association, in zijn laatst beschikbare uitgave. »;

8°) een artikel 11 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 11 : In het in artikel 2, 22° van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon bedoelde protocol omvat de definitie van de inclusie- en exclusiecriteria voor deelnemers aan de klinische proef alsmede de regels inzake opvolging en publicatiebeleid.

De onderzoeker en de opdrachtgever houden rekening met alle relevante richtsnoeren betreffende het opstarten en het uitvoeren van klinische proeven. »;

9°) een artikel 12 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 12 : Alle gegevens betreffende klinische proeven worden zodanig geregistreerd, behandeld en bewaard zodat zij nauwkeurig kunnen worden gerapporteerd, geïnterpreteerd en gecontroleerd en dat tevens de geheimhouding van de gegevens van de proefpersonen wordt gewaarborgd. »;

2°) bonnes pratiques de fabrication : l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi;

3°) procédure d'insu : le fait de, délibérément, ne pas communiquer l'identité d'un médicament expérimental conformément aux instructions du promoteur;

4°) levée de l'insu : la communication de l'identité d'un médicament dont l'identité n'avait pas été révélée. »;

2°) à l'article 2 il est inséré entre l'alinéa 2 et l'alinéa 3, l'alinéa suivant :

« Le dossier chimico – pharmaceutique relatif au médicament expérimental comme visé à l'article 12, § 2, 2°) de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée est composé conformément au format « CTD » décrit à l'annexe I, partie I, module 3 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments. Ce dossier comporte pour la ou les substances actives et pour le produit fini toutes les informations pertinentes concernant : le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini. Pour la composition de ce dossier il faut tenir compte de la ligne directrice détaillée intitulée « Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial » de « La réglementation des médicaments dans l'union européenne », publié par la Commission européenne dans sa version la plus récente disponible. »;

3°) les mots « chapitre VII – Dispositions finales » sont remplacés par les mots « Chapitre XII – Dispositions finales »;

4°) les articles 9 et 10 sont renumérotés respectivement les articles 33 et 34;

5°) un nouveau Chapitre VII est inséré, dénommé « Bonnes pratiques cliniques pour la conception et la réalisation de l'étude clinique ainsi que l'enregistrement et la communication des résultats des essais cliniques »;

6°) un nouveau article 9 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 9 : § 1^{er}. Les droits, la sécurité et le bien-être des participants de l'essai prévalent sur les intérêts de la science et de la société.

§ 2. Toute personne participant à la conduite d'un essai clinique a le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui lui incombent.

§ 3. Les essais cliniques sont scientifiquement fondés et guidés par les principes éthiques dans tous leurs aspects.

§ 4. Les procédures nécessaires pour assurer la qualité de chaque aspect des essais cliniques sont respectées. »;

7°) un nouvel article 10 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 10 : Les informations cliniques et non cliniques disponibles sur le médicament expérimental doivent être appropriées à l'appui de l'essai clinique proposé.

Les essais cliniques sont menés dans le respect de la déclaration d'Helsinki sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, adoptée par l'assemblée générale de l'Association médicale mondiale, dans sa dernière édition disponible. »;

8°) un article 11 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 11 : Le protocole visé à l'article 2, 22° de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine comprend la définition des critères d'inclusion et d'exclusion pour les participants à l'essai clinique, ainsi que les règles concernant le suivi et la politique en matière de publication.

L'investigateur et le promoteur tiennent compte de toutes les lignes directrices pertinentes en ce qui concerne le démarrage et la réalisation de l'essai clinique. »;

9°) un article 12 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 12 : Toutes les informations relatives à l'essai clinique sont consignées, traitées et archivées de manière à pouvoir être précisément rapportées, interprétées et vérifiées tout en protégeant la confidentialité des dossiers des personnes participant à l'essai. »;

10°) een artikel 13 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 13 : § 1. Elk ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4° van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 werkt volgens procedures die de conformiteit met de vereisten van die wet en met name van artikel 11 daarvan garanderen.

§ 2. De ethische comités bewaren in ieder geval de essentiële documenten in verband met de klinische proef, zoals bedoeld in artikel 26, § 5 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 en in hoofdstuk IX van dit besluit tot ten minste 20 jaar na de voltooiing van die klinische proef. Zij bewaren de documenten langer wanneer dat op grond van andere toepasselijke bepalingen vereist is.

§ 3. Met passende en doeltreffende systemen wordt ervoor gezorgd dat gegevens tussen de ethische comités en het Directoraat – generaal Geneesmiddelen wordt uitgewisseld. »;

11°) een artikel 14 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 14 : § 1. Een opdrachtgever kan zijn taken in verband met de klinische proef geheel of gedeeltelijk overdragen aan een persoon, bedrijf, instelling of organisatie.

De opdrachtgever blijft in een dergelijk geval echter verantwoordelijk voor het waarborgen dat de uitvoering van de klinische proeven en de door de klinische proeven verkregen resultaten conform zijn met bovenvermelde wet van 7 mei 2004 en haar uitvoeringsbesluiten.

§ 2. De onderzoeker en de opdrachtgever kunnen dezelfde persoon zijn. »;

12°) een artikel 15 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 15 : § 1. De gegevens in het in artikel 2, 3°, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde onderzoekersdossier worden in beknopte, eenvoudige, objectieve, evenwichtige en niet promotionele vorm weergegeven, zodat zij begrijpelijk zijn voor een arts of een potentiële onderzoeker en hem in staat stellen de voordelen en risico's van de voorgestelde klinische proef op onbevooroordeelde wijze te beoordelen.

Het eerste lid is ook van toepassing op de actualisering van het onderzoekersdossier.

§ 2. Indien voor het geneesmiddel voor onderzoek een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, kan de samenvatting van de kenmerken van het product worden gebruikt in plaats van het onderzoekersdossier.

§ 3. Het onderzoekersdossier wordt ten minste één keer per jaar door de opdrachtgever geldig verklaard en geactualiseerd door het toevoegen van de wijzigingen in de uitvoering van een klinische proef. »;

13°) een hoofdstuk VIII wordt ingevoegd, getiteld « Vergunning voor vervaardiging en invoer »;

14°) een artikel 16 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 16 : § 1. De in artikel 24, § 1, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde vergunning is voor zowel volledige als gedeeltelijke vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek vereist, alsmede voor de diverse procedés voor het opsplitsen en verpakken. De vergunning is ook vereist indien de vervaardigde producten voor de uitvoer zijn bestemd.

Een vergunning voor invoer is vereist voor de invoer uit derde landen.

§ 2. De in artikel 24, § 1, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde vergunning is evenwel niet vereist voor de aan het gebruik voorafgaande reconstitutie of voor het verpakken indien deze verrichtingen in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken worden uitgevoerd door apothekers en indien de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend voor gebruik in die instellingen bestemd zijn. »;

15°) een artikel 17 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 17 : § 1. Om een vergunning te kunnen verkrijgen, moet de aanvrager ten minste aan de volgende eisen voldoen :

a) hij specificeert in zijn aanvraag de soorten geneesmiddelen voor onderzoek en de te vervaardigen of in te voeren farmaceutische vormen

b) hij preciseert in zijn aanvraag de toepasselijke vervaardigings- of invoerhandelingen;

c) hij geeft in zijn aanvraag in voorkomend geval een gedetailleerde beschrijving van het vervaardigingsprocedé, bijvoorbeeld bij de inactivering van virale of ongebruikelijke ziekteverwekkers;

d) hij specificeert in zijn aanvraag de plaats waar de geneesmiddelen voor onderzoek moeten worden vervaardigd, of waar hij beschikt over de geschikte gebouwen, technische apparatuur en controlefaciliteiten die voldoen aan de voorschriften van de bijlage bij dit besluit inzake de vervaardiging, controle en opslag van de geneesmiddelen voor onderzoek;

10°) un article 13 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 13 : § 1^{er}. Chaque comité d'éthique visé à l'article 2, 4° de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée agit selon des règles de procédure garantissant la conformité aux exigences de ladite loi et, notamment, son article 11.

§ 2. Dans chaque cas, les comités d'éthique conservent les documents essentiels relatifs à un essai clinique, visés à l'article 26, § 5 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée et au Chapitre IX du présent arrêté pendant au moins 20 ans après l'achèvement de l'essai clinique en question. Ils conservent ces documents pendant une période plus longue si d'autres exigences réglementaires applicables l'imposent.

§ 3. La communication d'informations entre les comités d'éthique et la Direction générale Médicaments est assurée par des systèmes appropriés et efficaces. »;

11°) un article 14 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 14 : § 1^{er}. Le promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions liées à l'essai clinique à un particulier, une société, une institution ou un organisme.

Toutefois, dans de tels cas, le promoteur demeure responsable de la conformité des essais cliniques réalisés et des données finales des essais cliniques obtenues avec la loi du 7 mai 2004 susmentionnée et ses arrêtés d'exécution.

§ 2. L'investigateur et le promoteur peuvent être une même personne. »;

12°) un article 15 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 15 : § 1^{er}. Les informations figurant dans la brochure de l'investigateur, visée à l'article 2, 3°, de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée sont présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'essai clinique proposé en se basant sur le rapport risque/bénéfice.

Le premier alinéa s'applique également à toute mise à jour de la brochure de l'investigateur.

§ 2. Si le médicament expérimental fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit peut être utilisé en lieu et place de la brochure de l'investigateur.

§ 3. La brochure de l'investigateur est validée et actualisée par le promoteur au moins une fois par an en ajoutant les modifications dans la conduite d'un essai clinique. »;

13°) un chapitre VIII est inséré, dénommé « Autorisation de fabrication ou d'importation »;

14°) un article 16 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 16 : § 1^{er}. L'autorisation prévue à l'article 24, § 1^{er}, de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle de médicaments expérimentaux que pour des opérations de division et de conditionnement. Cette autorisation est requise même si les produits fabriqués sont destinés à être exportés.

Une autorisation d'importation est requise pour les importations provenant de pays tiers.

§ 2. L'autorisation prévue à l'article 24, § 1^{er} de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée n'est toutefois pas requise pour la reconstitution préalable à l'utilisation ou le conditionnement lorsque ces opérations sont effectuées dans des hôpitaux, des centres de santé ou des cliniques, par les pharmaciens et si les médicaments expérimentaux sont destinés à être utilisés exclusivement dans ces institutions. »;

15°) un article 17 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 17 : § 1^{er}. Pour obtenir l'autorisation, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes :

a) spécifier dans sa demande les types de médicaments expérimentaux et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou importer;

b) spécifier dans sa demande les opérations de fabrication ou d'importation concernées;

c) spécifier dans sa demande, le cas échéant notamment en cas d'inactivation d'agents viraux ou non conventionnels, le procédé de fabrication;

d) spécifier l'endroit où les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués ou disposer, pour leur fabrication ou leur importation, de locaux, de l'équipement technique et de possibilités de contrôle appropriés et suffisants répondant aux exigences de l'annexe au présent arrêté pour la fabrication, le contrôle et l'entreposage des médicaments expérimentaux;

e) hij beschikt ten allen tijde over ten minste één bevoegde persoon zoals bedoeld in artikel 24, § 2 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004.

Voor de toepassing van het eerste lid, onder a) wordt onder « soorten geneesmiddelen voor onderzoek » verstaan bloedproducten, immunologische producten, celtherapieproducten, genterapieproducten, biotechnologieproducten, producten afkomstig van mensen of dieren, kruidenproducten, homeopathische producten, radiofarmaceutische producten en producten die actieve chemische bestanddelen bevatten.

§ 2. De aanvraag dient gericht te worden aan het Directoraat-generaal Geneesmiddelen op basis van de door haar opgestelde formulieren, vergezeld van de schriftelijke bewijsstukken waaruit blijkt dat de aanvrager aan § 1 voldoet. »;

16°) een artikel 18 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 18 : § 1. Het Directoraat – generaal Geneesmiddelen verleent de vergunning uitsluitend na zich van de juistheid van de overeenkomstig artikel 17 door de aanvrager verstrekte inlichtingen te hebben vergewist door middel van een door haar inspecteurs uitgevoerd onderzoek. Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies.

§ 2. De procedure voor de verlening van een vergunning wordt voltooid binnen 90 dagen vanaf de dag waarop het Directoraat – generaal Geneesmiddelen de aanvraag ontvangt.

§ 3. Het Directoraat – Generaal Geneesmiddelen kan van de aanvrager nadere mededelingen verlangen over de overeenkomstig artikel 17, § 1, verstrekte inlichtingen, waaronder in het bijzonder inlichtingen over de in artikel 17, § 1, onder e), bedoelde bevoegde persoon, waarover de aanvrager beschikt.

Wanneer het Directoraat – generaal Geneesmiddelen van dit recht gebruikmaakt, wordt de in § 2 genoemde termijn opgeschort, totdat de verlangde aanvullende gegevens zijn verstrekt. »;

17°) een artikel 19 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 19 : § 1. Om de naleving van de in artikel 17 gestelde voorwaarden te garanderen, kan de vergunning hetzij op het ogenblik van de verlening of na de verlening ervan afhankelijk worden gesteld van het uitvoeren van bepaalde verplichtingen.

§ 2. De vergunning geldt slechts voor de in de aanvraag vermelde gebouwen en de overeenkomstig artikel 17, § 1, onder a), genoemde soorten geneesmiddelen voor onderzoek en farmaceutische vormen.

De vergunning bedoeld in artikel 24, § 1 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 zal, in voorkomend geval, vervat zijn als onderdeel van de vergunning bedoeld in artikel 12bis, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. »;

18°) een artikel 20 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 20 : De houder van de vergunning moet ten minste aan de volgende verplichtingen voldoen :

a) hij moet over gekwalificeerd personeel beschikken;

b) hij mag de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend leveren aan andere vergunninghouders, aan apothekers bedoeld in artikel 4, § 1 van het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen of aan onderzoekers bedoeld in artikel 2, 17° van bovenvermelde wet van 7 mei 2004. Indien de geneesmiddelen voor onderzoek bestemd zijn voor een andere Lidstaat, de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan houders van een vergunning verleend door de nationaal bevoegde instantie of aan personen die krachtens de wetgeving van het land van bestemming daartoe gemachtigd zijn;

c) hij moet het Directoraat – generaal Geneesmiddelen vooraf in kennis stellen van wijzigingen die hij in één van de overeenkomstig artikel 17, § 1, verstrekte inlichtingen wil aanbrengen en hij moet het Directoraat – generaal Geneesmiddelen onverwijld in kennis stellen wanneer de in artikel 24, § 2 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde bevoegde persoon onverwachts wordt vervangen;

d) hij moet de inspecteurs van het Directoraat – generaal Geneesmiddelen te allen tijde toegang tot zijn gebouwen geven;

e) hij moet de in artikel 24, § 2 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde bevoegde persoon in staat stellen zijn taken te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen ter beschikking te stellen;

f) hij moet de in de bijlage bij dit besluit neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek naleven. Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek zoals opgenomen in de bijlage bij dit besluit moeten de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in Volume IV van de « Voorschriften inzake

e) disposer en permanence d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 24, § 2 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée.

Au fins du premier alinéa, point a), on entend par « types de médicaments expérimentaux » les produits sanguins, produits immunologiques, produits de thérapie cellulaire, produits de thérapie génique, produits biotechnologiques, produits d'origine humaine ou animale, produits à base de plantes, produits homéopathiques, produits radiopharmaceutiques et produits contenant des substances actives chimiques.

§ 2. La demande doit être adressée à la Direction générale Médicaments sur base des formulaires établies par elle, accompagnée des pièces justificatives attestant que le demandeur satisfait aux dispositions du § 1^{er}. »;

16°) un article 18 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 18 : § 1^{er}. La Direction générale Médicaments n'octroie l'autorisation qu'après s'être assurée, par une enquête effectuée par ses inspecteurs, que tous les renseignements fournis par le demandeur en vertu de l'article 17 sont exacts. Sur base de cette enquête, un rapport incluant des conclusions motivées est rédigé.

§ 2. La procédure prévue pour la délivrance de l'autorisation ne dure pas plus de quatre-vingt-dix jours à compter de la date à laquelle la Direction générale Médicaments reçoit une demande valable.

§ 3. La Direction générale Médicaments peut inviter le demandeur à apporter des précisions concernant les renseignements fournis en application de l'article 17, § 1^{er}, et notamment en ce qui concerne la personne qualifiée dont il dispose conformément à l'article 17, 1^{er}, point e).

Lorsque la Direction générale Médicaments fait usage de ce droit, les délais prévus au § 2 cessent de courir jusqu'à ce que les précisions demandées aient été fournies. »;

17°) un article 19 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 19 : § 1^{er}. L'autorisation peut être assortie, pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 17, de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à son octroi.

§ 2. L'autorisation s'applique uniquement aux locaux indiqués dans la demande et aux types de médicaments expérimentaux et formes pharmaceutiques spécifiés dans la même demande conformément à l'article 17, § 1^{er}, point a).

L'autorisation visé à l'article 24, § 1^{er} de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée sera, le cas échéant, conçue comme une partie de l'autorisation visée à l'article 12bis, § 1^{er} de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. »;

18°) un article 20 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 20 : Le titulaire de l'autorisation doit au moins respecter les obligations suivantes :

a) disposer du personnel qualifié;

b) ne livrer les médicaments expérimentaux qu'aux autres titulaires d'une autorisation, aux pharmaciens visés à l'article 4, § 1^{er} de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé ou aux investigateurs visés à l'article 2, 17° de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée. Lorsque les médicaments expérimentaux sont destinés à un autre Etat membre, s'engager à ne livrer les médicaments qu'à des personnes titulaires d'une autorisation octroyée par l'autorité nationale compétente ou à des personnes autorisées à cet effet en vertu de la réglementation du pays de destination;

c) informer préalablement la Direction générale Médicaments de toute modification qu'il désirait apporter aux renseignements fournis en application de l'article 17, § 1^{er}, notamment informer la Direction générale Médicaments sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 24, § 2 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée;

d) permettre aux inspecteurs de la Direction générale Médicaments d'accéder à ses locaux à tout moment;

e) permettre à la personne qualifiée visée à l'article 24, § 2 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

f) respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux prévus à l'annexe au présent arrêté. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux comme repris à l'annexe du présent arrêté, il y a lieu de se référer aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission

geneesmiddelen in de Europese Unie » in acht genomen worden en dit zoals zij voorkomen in de meest recente beschikbare uitgave. Voor geneesmiddelen voor onderzoek dient meer in het bijzonder rekening gehouden te worden met de specifieke bepalingen van bijlage 13 van Volume IV van deze gedetailleerde richtsnoeren, dit meer bepaald voor wat betreft de vrijgifte van loten binnen de Gemeenschap en de etikettering van deze geneesmiddelen voor onderzoek. »;

19°) een artikel 21 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 21 : Indien de houder van een vergunning om wijziging van één van de in artikel 17, § 1, onder a) tot en met e), bedoelde inlichtingen verzoekt, duurt de procedure in verband met dat verzoek niet langer dan 30 dagen. In uitzonderlijke gevallen dan deze periode tot 90 dagen worden verlengd. »;

20°) een artikel 22 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 22 : § 1. Indien de inspectie het toezicht op de naleving van de in artikel 20, onder f) bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken betreft, wordt in geval van positieve conclusies een certificaat van goede fabricagepraktijk afgeleverd. Indien de inspectie gebeurt op aanvraag van de vergunninghouder voltooit het Directoraat-generaal Geneesmiddelen de procedure binnen een termijn van 90 dagen na ontvangst van de aanvraag.

§ 2. Wanneer de houder van de vergunning op enig tijdstip niet aan de relevante eisen voldoet, schorst het Directoraat – generaal Geneesmiddelen de vergunning geheel of gedeeltelijk of trekt zij de vergunning geheel of gedeeltelijk in. Alvorens over te gaan tot deze maatregelen wordt de vergunninghouder op de hoogte gebracht van dit voornemen en kan hij hetzij op initiatief van het Directoraat-generaal geneesmiddelen hetzij op zijn initiatief gehoord worden. »;

21°) een hoofdstuk IX wordt ingevoegd, getiteld « Permanent dossier van de klinische proef (clinical trial master file) en archivering »;

22°) een artikel 23 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 23 : De documentatie die in artikel 26, § 5, van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 het permanente dossier van de proef wordt genoemd, bestaat uit essentiële documenten die een evaluatie van zowel de uitvoering van een klinische proef als de kwaliteit van de geproduceerde gegevens mogelijk maken. Uit die documenten moet blijken of de onderzoeker en de opdrachtgever de beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken en de toepasselijke eisen, met name die van bijlage I bij het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen hebben nageleefd.

Het permanente dossier van de proef vormt de basis voor de audit door de onafhankelijke auditeur van de opdrachtgever en voor de inspectie door het Directoraat – generaal Geneesmiddelen.

De inhoud van de essentiële documenten is in overeenstemming met de specificiteiten van elke fase van de klinische proef. »;

23°) een artikel 24 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 24 : De opdrachtgever en de onderzoeker bewaren de essentiële documenten in verband met een klinische proef tot ten minste 20 jaar na de voltooiing ervan.

Zij bewaren de documenten langer wanneer dat krachtens andere toepasselijke eisen of krachtens een overeenkomst tussen de opdrachtgever en de onderzoeker vereist is.

De essentiële documenten worden zodanig gearhiveerd dat zij op verzoek zo spoedig mogelijk aan het Directoraat – generaal Geneesmiddelen ter beschikking kunnen worden gesteld.

De medische dossiers van de proefpersonen worden overeenkomstig de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt en overeenkomstig de door het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk toegestane maximumtermijn bewaard. »;

24°) een artikel 25 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 25 : Indien de gegevens of documenten aan een andere eigenaar worden overgedragen, wordt dit schriftelijk vastgelegd. De nieuwe eigenaar neemt de verantwoordelijkheid op zich voor de bewaring en archivering van de gegevens overeenkomstig artikel 24. »;

25°) een artikel 26 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

Art. 26 : De opdrachtgever stelt personen aan die binnen zijn onderneming/organisatie voor de archieven verantwoordelijk zijn.

De toegang tot de archieven is beperkt tot degenen die als verantwoordelijk voor het archief zijn genoemd. »;

européenne dans le Volume IV de la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne » telles qu'elles figurent dans sa version la plus récente disponible. Pour les médicaments expérimentaux sont plus particulièrement prises en compte les dispositions spécifiques de l'annexe 13 du volume IV de ces lignes directrices détaillées, notamment en ce qui concerne la libération des lots dans la Communauté et l'étiquetage de ces médicaments expérimentaux. »;

19°) un article 21 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 21 : Lorsque le titulaire de l'autorisation souhaite modifier les renseignements visés à l'article 17, § 1^{er}, points a) à e), la procédure relative à une telle demande ne peut pas durer plus de trente jours. Dans certains cas exceptionnels, la délai précité peut être à quatre-vingt-dix jours. »;

20°) un article 22 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 22 : § 1. Si l'inspection concerne la surveillance du respect des principes et lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est octroyé en cas de conclusions positives. Si l'inspection est faite sur base d'une demande du titulaire de l'autorisation, la Direction générale Médicaments finit la procédure endéans un délai de 90 jours à compter de la demande.

§ 2. La Direction générale Médicaments suspend ou révoque, en totalité ou en partie, si le titulaire de l'autorisation cesse, à un moment quelconque, de satisfaire aux exigences applicables. Avant de procéder à ces mesures, le titulaire de l'autorisation est informé de cette intention et il peut, soit à l'initiative de la Direction générale Médicaments soit de sa propre initiative, être entendu. »;

21°) un chapitre IX est inséré, dénommé « Dossier permanent de l'essai clinique (clinical trial master file) et archivage »;

22°) un article 23 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 23 : La documentation visée à l'article 26, § 5 de la loi du 7 mai 2005 susmentionnée en tant que dossier du permanent de l'essai comprend les documents essentiels qui permettent d'évaluer la réalisation d'un essai clinique et la qualité des données produites. Ces documents montrent si l'investigateur et le promoteur se sont conformés aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques cliniques et aux exigences en vigueur, notamment l'annexe I de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

Le dossier permanent de l'essai sert de base pour l'audit à réaliser par l'auditeur indépendant du promoteur et pour l'inspection à effectuer par la Direction générale Médicaments.

Le contenu des documents essentiels correspond aux spécificités de chaque phase de l'essai clinique. »;

23°) un article 24 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 24 : Le promoteur et l'investigateur conservent les documents essentiels relatifs à un essai clinique pendant au moins 20 ans après son achèvement.

Ils conservent ces documents pendant une période plus longue si d'autres exigences applicables ou un accord entre eux l'imposent.

Les documents essentiels sont archivés de manière à pouvoir être mis à la disposition le plus vite possible de la Direction générale Médicaments qui en feraient la demande.

Les dossiers médicaux des participants à l'essai sont conservés conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients, ainsi que dans le respect du délai maximal autorisé par l'hôpital, l'institution ou le cabinet privé. »;

24°) un article 25 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 25 : Tout transfert de la propriété de données ou de documents est consigné dans un écrit. Le nouveau propriétaire assume la responsabilité de la conservation et de l'archivage des données conformément à l'article 24. »;

25°) un article 26 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 26 : Le promoteur nomme les personnes responsables des archives dans son entreprise/organisation.

L'accès aux archives est limité aux personnes nommées responsables des archives. »;

26°) een artikel 27 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 27 : De essentiële documenten dienen zodanig te worden opgeslagen waardoor zij gedurende de vereiste bewaringsperiode intact en leesbaar blijven en op verzoek aan het Directoraat – generaal ter beschikking kunnen worden gesteld.

Alle wijzigingen van de gegevens moeten traceerbaar zijn. »;

27°) een hoofdstuk X wordt ingevoegd, getiteld « Inspecteurs »;

28°) een artikel 28 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 28 : § 1. Wanneer de in artikel 8 bedoelde inspecteurs ten gevolge van inspecties inzake goede klinische praktijken toegang krijgen tot vertrouwelijke informatie, wordt hen daarop gewezen en zien zij erop toe dat die informatie vertrouwelijk blijft overeenkomstig de toepasselijke communautaire voorschriften, nationale wetten of internationale overeenkomsten.

§ 2. De inspecteurs volgen een passende scholing, hun scholingsbehoeften worden regelmatig beoordeeld en passende maatregelen worden genomen om hun vaardigheden op peil te houden en te verbeteren.

De inspecteurs zijn op de hoogte van de beginselen en procedés die op de ontwikkeling van geneesmiddelen en op klinisch onderzoek van toepassing zijn. De inspecteurs hebben tevens kennis van de toepasselijke communautaire en nationale wetgeving en van de richtsnoeren die van toepassing zijn op de uitvoering van klinische proeven en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen.

De inspecteurs zijn vertrouwd met de procedures en systemen voor de registratie van klinische gegevens en met de organisatie en regeling van de gezondheidszorg en, waar nodig, ook met deze van toepassing in derde landen.

§ 4. Het Directoraat - generaal Geneesmiddelen beschikt steeds over bijgewerkte gegevens betreffende de kwalificaties, de scholing en de ervaring van elke inspecteur.

§ 5. Elke inspecteur ontvangt een document met standaardwerkprocedures waarin de taken, verantwoordelijkheden en bijscholingsvereisten gedetailleerd zijn beschreven. Die procedures worden actueel gehouden.

§ 6. De inspecteurs ontvangen een passend identificatiemiddel.

§ 7. Elke inspecteur ondertekent een verklaring waarin eventuele financiële of andere banden met de te inspecteren partijen zijn vermeld. Wanneer de inspecteurs voor een specifieke inspectie worden aangewezen, wordt rekening gehouden met die verklaring. »;

29°) een artikel 29 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 29 : Met het oog op de beschikbaarheid van vaardigheden die voor specifieke inspecties vereist zijn, kan het Directoraat - generaal Geneesmiddelen een groep samenstellen van inspecteurs en deskundigen met passende kwalificaties en ervaring die samen aan de eisen voldoen om de inspectie naar behoren uit te voeren. »;

30°) een hoofdstuk XI wordt ingevoegd, getiteld « Inspectieprocedures »;

31°) een artikel 30 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 30 : § 1. Inspecties inzake goede klinische praktijken kunnen bij elk van de volgende gelegenheden geschieden :

- a) voor, tijdens of na de uitvoering van klinische proeven;
- b) als onderdeel van de controle van aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen;
- c) als vervolg op het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen.

§ 2. Het Europees Bureau voor geneesmiddelen kan overeenkomstig artikel 26, §§ 1 en 2 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 binnen de werkingssfeer van bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004 om inspecties te voeren en deze coördineren, met name in verband met klinische proeven betreffende aanvragen volgens de bij die Verordening ingestelde procedure.

§ 3. De inspecties worden uitgevoerd overeenkomstig de inspectierichtsnoeren die zijn ontwikkeld om de wederzijdse erkenning van de inspectieresultaten in de Gemeenschap te ondersteunen.

§ 4. Het Directoraat – generaal Geneesmiddelen zorgt, in samenwerking met de Commissie en het Europees Bureau voor Geneesmiddelen, voor verbetering en harmonisatie van de inspectierichtsnoeren door gezamenlijke inspecties, overeengekomen processen en procedures en door de uitwisseling van ervaringen en scholing. »;

26°) un article 27 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 27 : Les supports employés pour conserver les documents essentiels sont de nature à garantir que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise et peuvent être mis à la disposition de la Direction générale Médicaments qui en feraient la demande.

Toute modification des données doit être traçable. »;

27°) un chapitre X est inséré, dénommé « Inspecteurs »;

28°) un article 28 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 28 : § 1^{er}. Les inspecteurs visés à l'article 8 sont conscients de la nécessité de préserver la confidentialité des informations dont ils prennent connaissance dans le cadre de leurs inspections relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément aux exigences communautaires, aux lois nationales ou aux accords internationaux applicables.

§ 2. Les inspecteurs reçoivent une formation appropriée, leurs besoins en matière de formation sont régulièrement évalués et des mesures adéquates sont prises pour maintenir et améliorer leur niveau de compétence.

Les inspecteurs connaissent les principes et procédés en matière d'élaboration de médicaments et de recherche clinique. Les inspecteurs connaissent également la législation communautaire et nationale applicable, ainsi que les lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques et à l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

Les inspecteurs connaissent les procédures et mécanismes d'enregistrement des données cliniques ainsi que l'organisation et la réglementation du système de santé et, le cas échéant, également de ceux applicable dans des pays tiers.

§ 4. La Direction générale Médicaments tient à jour des dossiers concernant les qualifications, la formation et l'expérience de chaque inspecteur.

§ 5. Chaque inspecteur reçoit un document exposant les procédures opératoires standard et détaillant les obligations, responsabilités et besoins en matière de formation continue. Ces procédures sont tenues à jour.

§ 6. Les inspecteurs sont pourvus de moyens d'identification appropriés.

§ 7. Chaque inspecteur signe une déclaration relative à l'existence de liens éventuels, financiers ou autres, avec les parties concernées par les inspections. Cette déclaration est prise en compte lorsqu'il s'agit d'assigner des inspecteurs à une inspection spécifique. »;

29°) un article 29 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 29 : Pour assurer que les compétences nécessaires à des inspections spécifiques sont réunies, la Direction générale Médicaments peut nommer des équipes d'inspecteurs et d'experts possédant les qualifications et l'expérience appropriés de façon à satisfaire collectivement aux exigences requises pour mener l'inspection. »;

30°) un chapitre XI est inséré, dénommé « Procédures d'inspection »;

31°) un article 30 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 30 : § 1^{er}. Les inspections relatives aux bonnes pratiques cliniques peuvent avoir lieu aux occasions suivantes :

- a) avant, pendant ou après la réalisation des essais cliniques;
- b) dans le cadre de la vérification des demandes d'autorisation de mise sur le marché;
- c) dans le cadre du suivi de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

§ 2. Conformément à l'article 26, §§ 1 et 2 de la loi du 7 mars 2004 susmentionnée des inspections peuvent être demandées et coordonnées par l'Agence européenne, au titre du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, notamment en ce qui concerne les essais cliniques liés aux demandes présentées conformément à la procédure établie par ce Règlement.

§ 3. Les inspections sont menées conformément aux guides des inspections mis au point pour faciliter la reconnaissance mutuelle des constats d'inspection au sein de la Communauté.

§ 4. La Direction générale Médicaments veille, en collaboration avec la Commission et l'Agence européenne pour les médicaments, à améliorer et harmoniser les guides d'inspection par des inspections réalisées en commun, par l'adoption de méthodes et de procédures ainsi que par le partage d'expériences et la formation. »;

32°) een artikel 31 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 31 : Het directoraat-generaal Geneesmiddelen maakt de documenten betreffende de goedkeuring van beginselen inzake goede klinische praktijken openbaar toegankelijk.

Deze documenten leggen het kader van de inspecties inzake goede klinische praktijken vast, alsook de bevoegdheden van de inspecteurs met betrekking tot de toegang tot de locaties van de klinische proeven en de gegevens. Zij waarborgen daarbij dat inspecteurs van de bevoegde autoriteit van de andere Lidstaat, op verzoek en indien passend, ook toegang tot de locaties van de klinische proeven en tot de gegevens hebben. »;

33°) een artikel 32 wordt ingevoegd, luidend als volgt :

« Art. 32 : Het Directoraat – generaal Geneesmiddelen stelt de vereiste procedures voor de controle op de naleving van de goede klinische praktijken vast.

Deze procedures omvatten de regelingen voor het onderzoek van enerzijds de procedures voor het beheer van de studie als anderzijds de omstandigheden waaronder klinische proeven worden gepland, uitgevoerd, opgevolgd en geregistreerd in het kader van de procedures van opvolging van deze studies.

Het Directoraat-generaal Geneesmiddelen stelt de vereiste procedures vast voor :

a) de aanstelling van deskundigen die de inspecteurs zo nodig begeleiden;

b) het verzoeken om inspecties of hulp van andere Lidstaten in overeenstemming met artikel 26, § 1 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 en de samenwerking op inspectielocaties in andere Lidstaten;

c) het organiseren van inspecties in derde landen.

Het Directoraat – generaal Geneesmiddelen houdt verslagen bij over de nationale en, in voorkomend geval, internationale inspecties, met inbegrip van de status van de naleving van de goede klinische praktijken, en het vervolg ervan.

Het Directoraat – generaal Geneesmiddelen stelt de inspectieverslagen alleen aan de in artikel 26, § 2 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 bedoelde partijen ter beschikking, met inachtneming van de nationale voorschriften van de Lidstaten en behoudens tussen de Gemeenschap en derde landen gesloten overeenkomsten. ».

Art. 2. In het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1°) in artikel 1, gewijzigd bij de koninklijke besluiten 20 november 1962, 12 december 1969, 1 augustus, 15 juli 1997, 29 juni 1999, 8 november 2001 en 30 juni 2004, worden de punten 1°bis), 9°), 10°), 11°), 12°), 13°), 14°) opgeheven;

2°) in artikel 2, vervangen bij het koninklijk besluit van 31 december 1992 en gewijzigd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, wordt het tweede lid opgeheven;

3°) artikel 2bis, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, wordt opgeheven;

4°) in artikel 3, § 1, 7°, a), gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 8 november 2001, 27 februari 2003 en 30 juni 2004 en bij de wet van 7 mei 2004, wordt de inleidende zin vervangen als volgt :

« voor de producten bedoeld in artikel 1, 1°, B, a) en c) evenals voor geneesmiddelen, inbegrepen deze voor onderzoek voor diergeneeskundig gebruik, bestemd voor uitvoer die niet geregistreerd zijn en die de vergunningsaanvrager overweegt te vervaardigen : »

5°) in artikel 3, § 1, 7°, a), gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 8 november 2001, 27 februari 2003 en 30 juni 2004 en bij de wet van 7 mei 2004, wordt het vierde streepje opgeheven;

6°) in artikel 43, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, worden de woorden « behalve voor geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, » geschrapt;

7°) artikel 49bis, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, wordt opgeheven.

Art. 3. De vergunningen verleend op grond van artikel 2, tweede lid van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen blijven evenwel geldig.

32°) un article 31 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 31 : La Direction générale Médicaments rend les documents relatifs à l'adoption des principes de bonnes pratiques cliniques publique.

Ces documents mettent en place le cadre des inspections relatives aux bonnes pratiques cliniques, y compris la définition des pouvoirs des inspecteurs en matière d'accès aux sites des essais cliniques et d'accès aux données. Ce faisant, ils veillent également à ce que, sur demande et dans le cas appropriés, les inspecteurs de l'autorité compétente des autres Etats membres aient également accès aux sites et aux données des essais cliniques. »;

33°) un article 32 est inséré, libellé comme suit :

« Art. 32 : La Direction générale Médicaments met en place les procédures appropriées pour le contrôle du respect des bonnes pratiques cliniques.

Les procédures comprennent les modalités mises en oeuvre pour examiner, d'une part les procédures de gestion de l'étude et d'autre part les conditions dans lesquelles les essais cliniques sont planifiés, exécutés, surveillés et enregistrés dans le cadre de procédures de suivi de ces études.

La Direction générale Médicaments met en place les procédures appropriées aux fins suivantes :

a) designer les experts qui accompagnent les inspecteurs en cas de besoin;

b) adresser des demandes d'inspection / d'assistance à d'autres Etats membres conformément à l'article 26, § 1^{er} de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée et participer à des inspections dans un autre Etat membre;

c) organiser des inspections dans les pays tiers.

La Direction générale Médicaments tient des dossiers des inspections nationales et, le cas échéant, internationales, y compris sur la situation en matière de respect de bonnes pratiques cliniques, et des suites qui leur sont réservées.

La Direction générale Médicaments ne communique les rapports d'inspection qu'aux destinataires visés à l'article 26, § 2 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée conformément à leur réglementation nationale et sous réserve des accords passés entre la Communauté et les pays tiers. ».

Art. 2. A l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, les modifications suivantes sont apportées :

1°) à l'article 1^{er}, modifié par les arrêtés royaux des 20 novembre 1962, 12 décembre 1969, 1 août 1985, 15 juillet 1997, 29 juin 1999, 8 novembre 2001 en 30 juin 2004, les points 1°bis), 9°), 10°), 11°), 12°), 13°), 14°), sont abrogés;

2°) à l'article 2, remplacé par l'arrêté royal du 31 décembre 1992 et modifié par l'arrêté royal du 30 juin 2004, l'alinéa 2 est abrogé;

3°) l'article 2bis, inséré par l'arrêté royal du 30 juin 2004, est abrogé;

4°) à l'article 3, § 1^{er}, 7°, a), modifié par les arrêtés royaux des 8 novembre 2001, 27 février 2003 et 30 juin 2004 et par la loi du 7 mai 2004, la phrase introductive est remplacée comme suit :

« pour les produits visés à l'article 1^{er}, 1°, B, a) et c) ainsi que pour les médicaments, y compris ceux expérimentaux à usage vétérinaire, destinés à l'exportation qui ne sont pas enregistrés et que le demandeur envisage de fabriquer : »

5°) à l'article 3, § 1^{er}, 7°, a), modifié par les arrêtés royaux des 8 novembre 2001, 27 février 2003 et 30 juin 2004 et par la loi du 7 mai 2004, le quatrième tiret est abrogé;

6°) à l'article 43, modifié par l'arrêté royal du 30 juin 2004, les mots « à l'exception pour les médicaments expérimentaux à usage humain, » sont supprimés;

7°) l'article 49bis, inséré par l'arrêté royal du 30 juin 2004, est abrogé.

Art. 3. Les autorisations accordées en vertu de l'article 2, alinéa 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation restent cependant valables.

Art. 4. Onze Minister van Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 18 mei 2006.

ALBERT

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezondheid,
R. DEMOTTE

Bijlage

Beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik.

I. Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen

1. De fabrikant zorgt ervoor dat de vervaardigingshandelingen geschieden overeenkomstig de goede praktijken bij het vervaardigen en de vervaardigingsvergunning. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen voor onderzoek die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.

2. Indien geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen worden ingevoerd, zorgt de invoerder ervoor dat deze zijn vervaardigd volgens normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen voor goede praktijken bij het vervaardigen die in de Gemeenschap zijn vastgesteld.

De invoerder van geneesmiddelen voor onderzoek zorgt ervoor dat deze geneesmiddelen door bij de bevoegde autoriteiten aangemelde en door hen voor dat doeleinde aanvaarde fabrikanten zijn vervaardigd.

II. Naleving van de vergunning voor het in de handel brengen

1. Voor geneesmiddelen voor onderzoek zorgt de fabrikant ervoor dat alle vervaardigingshandelingen worden uitgevoerd overeenkomstig de informatie die de opdrachtgever uit hoofde van artikel 12 van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon / artikel 9, lid 2 van richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik heeft verstrekt en die door het DG Geneesmiddelen of de bevoegde autoriteiten van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende de Europese Economische Ruimte is aanvaard.

2. De fabrikant evalueert regelmatig zijn vervaardigingsmethoden in het licht van de vooruitgang van de wetenschap en de techniek en de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek.

Wanneer een wijziging van het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging van het in artikel 12 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 / artikel 9, lid 2 van bovenvermelde richtlijn 2001/20/EG bedoelde verzoek noodzakelijk is, wordt de aanvraag tot wijziging bij het DG Geneesmiddelen of bij de bevoegde autoriteiten van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende de Europese Economische Ruimte ingediend.

III. Systeem voor kwaliteitswaarborging

De fabrikant zet een doeltreffend systeem voor farmaceutische kwaliteitswaarborging op en legt dit ten uitvoer, waarbij de verantwoordelijke personen en het personeel van de verschillende afdelingen actief worden betrokken.

IV. Personeel

1. Op elke vervaardigingslocatie moet de fabrikant over een voldoende aantal bevoegde en toereikend gekwalificeerde personeelsleden beschikken om aan de doelstelling van farmaceutische kwaliteitswaarborging te kunnen voldoen.

2. De plichten van het leidinggevende en toezichthoudende personeel, met inbegrip van de bevoegde persoon of personen die voor de uitvoering van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden nauwkeurig omschreven in de taakomschrijvingen. De hiërarchische verhoudingen van dit personeel worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.

3. Het in lid 2 bedoelde personeel dient over voldoende bevoegdheden te beschikken om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.

Art. 4. Notre Ministre de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 18 mai 2006.

ALBERT

Par le Roi :
Le Ministre de la Santé publique,
R. DEMOTTE

Annexe

Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain.

I. Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.

1. Le fabricant s'assure que les opérations de fabrication sont réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments expérimentaux destinés uniquement à l'exportation.

2. Pour les médicaments expérimentaux importés à partir de pays tiers, l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués conformément à des normes au moins équivalents aux bonnes pratiques de fabrication établies par la Communauté.

Un importateur de médicaments expérimentaux s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par un fabricant notifié aux autorités compétentes et accepté par elles à cette fin.

II. Respect de l'autorisation de mise sur le marché

1. Pour les médicaments expérimentaux, le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication sont réalisées conformément à l'information donnée par le promoteur en application de l'article 12 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine/article 9, alinéa 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain et acceptée par la DG Médicaments ou les autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européenne.

2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques et de la mise au point du médicament expérimental.

Si une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou une modification de la demande visée à l'article 12 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée/article 9, alinéa 2 de la directive 2001/20/CE susmentionnée est nécessaire, la demande de modification est soumise à la DG Médicaments ou les autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européenne.

III. Système d'assurance de la qualité.

Le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés.

IV. Personnel

1. Le fabricant dispose, sur chaque site de fabrication, d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, y compris des personnes qualifiées, responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans des descriptions des tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. Les organigrammes et les descriptions des tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé à l'alinéa 2 est investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en voortdurende bijscholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitswaarborging en goede praktijken bij het vervaardigen en in de bijzondere eisen voor het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek.

5. Er worden bedrijfshygiënische programma's opgesteld, die op de uit te voeren werkzaamheden zijn afgestemd, en deze worden in acht genomen. Deze programma's omvatten in het bijzonder procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel.

V. Lokalen en apparatuur

1. De lokalen en apparatuur voor vervaardiging moeten zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. De lokalen en de apparatuur voor vervaardiging moeten zodanig worden gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en schoonmaak- en onderhoudswerkzaamheden doertreffend kunnen gebeuren, teneinde besmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het product te voorkomen.

3. De lokalen en apparatuur die worden gebruikt voor vervaardigingshandelingen die voor de kwaliteit van de producten van wezenlijk belang zijn, moeten aan passende controles worden onderworpen.

VI. Documentatie

1. De fabrikant moet een documentatiesysteem opzetten en bijhouden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en protocollen voor alle uitgevoerde vervaardigingshandelingen. De documenten moeten duidelijk en foutloos zijn en moeten worden bijgewerkt. Er moeten van tevoren uitgewerkte procedures voor de algemene vervaardigingshandelingen en de omstandigheden daarvoor, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij beschikbaar worden gehouden. Met behulp van deze documenten moet het ontstaansverloop van elke partij kunnen worden nagegaan.

De documentatie die op een partij van een geneesmiddel voor onderzoek betrekking heeft, wordt gedurende ten minste vijf jaar na voltooiing of formele beëindiging van de laatste klinische proef waarvoor de partij is gebruikt, bewaard. De opdrachtgever of, indien verschillend, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen is verantwoordelijk dat de gegevens worden bewaard zoals vereist is voor de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig bijlage I bij het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, indien dit voor een volgende vergunning voor het in de handel brengen vereist is.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, moet de fabrikant het systeem eerst valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren kunnen worden opgeslagen. De in deze systemen opgeslagen gegevens moeten in leesbare vorm gemakkelijk ter beschikking worden gesteld en worden aan het DG Geneesmiddelen of de bevoegde autoriteiten van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende de Europese Economische Ruimte op verzoek verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden tegen verlies of beschadiging beschermd, zoals door het maken van een duplicaat of door het overbrengen op een ander bewaarsysteem, en er worden controlesporen bijgehouden.

VII. Productie

1. De onderscheiden productiehandelingen worden uitgevoerd volgens tevoren opgestelde instructies en procedures overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. Er moeten voldoende en adequate middelen beschikbaar zijn om tijdens de vervaardiging de controles te kunnen uitvoeren. Alle afwijkingen van het procedé en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. Er worden passende technische of organisatorische maatregelen genomen om kruisbesmetting en verwisselingen te voorkomen. Bij geneesmiddelen voor onderzoek wordt bijzondere aandacht besteed aan de behandeling van de producten tijdens en na het eventuele blinderen.

3. Bij geneesmiddelen voor onderzoek wordt het vervaardigingsprocedé, voorzover dit passend is gezien de fase van productontwikkeling, volledig gevalideerd. In elk geval worden de kritieke fasen van het

4. Le personnel reçoit initialement puis de façon répétée une formation, dont l'efficacité est vérifiée, couvrant en particulier les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et comprenant les exigences particulières pour la fabrication de médicaments expérimentaux.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités sont établis et observés. Ils comportent, en particulier, des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

V. Locaux et équipements.

1. Les locaux et les équipements de fabrication sont implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations pour lesquelles ils sont destinés.

2. Les locaux et les équipements de fabrications sont disposés, conçus et exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination, contamination croisée et, en règle générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication qui sont décisives pour la qualité des produits sont soumis à des contrôles appropriés.

VI. Documentation.

1. Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des instructions de fabrication et de conditionnement, des procédures et des enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'histoire de chaque lot fabriqué et des modifications apportées aux cours de la mise au point d'un médicament expérimental.

Dans les cas d'un médicament expérimental, les documents relatifs à un lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé. Le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'il s'agit de deux personnes différentes, est chargé de veiller à ce que les documents soient conservés comme exigé pour l'autorisation de mise sur le marché, conformément à l'annexe I de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, s'ils sont requis pour une autorisation ultérieure de mise sur le marché.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande à la DG Médicaments ou aux autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européen. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour.

VII. Production.

1. Les différentes opérations de production sont réalisées conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procedé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

2. Des mesures appropriées à caractère technique et / ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Dans les cas des médicaments expérimentaux, un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la procédure d'insu.

3. Dans le cas des médicaments expérimentaux, le procedé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du

procédé, zoals sterilisatie, gevalideerd. Alle fasen van het ontwerp en de ontwikkeling van het vervaardigingsprocédé worden volledig gedocumenteerd.

VIII. Kwaliteitscontrole

1. De fabrikant moet een systeem voor kwaliteitscontrole opzetten en handhaven, dat onder leiding staat van een persoon met de vereiste kwalificaties, die onafhankelijk van de productie is.

Deze persoon moet beschikken over of toegang hebben tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole, die van passend personeel zijn voorzien en toereikend zijn uitgerust om de noodzakelijke onderzoeken en controles op de grondstoffen en verpakkingsmaterialen, alsook de controles op de tussen- en eindproducten te kunnen uitvoeren.

2. Voor geneesmiddelen voor onderzoek zorgt de opdrachtgever ervoor dat het contractlaboratorium voldoet aan de inhoud van het in artikel 12 van bovenvermelde wet van 7 mei 2004 / artikel 9, lid 2 van bovenvermelde richtlijn 2001/20/EG bedoelde verzoek, zoals aanvaard door het DG Geneesmiddelen of een bevoegde autoriteit van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende de Europese Economische Ruimte. Wanneer de producten uit derde landen zijn ingevoerd, is analytische controle niet verplicht.

3. Bij de laatste controle van het eindproduct, voordat dit voor levering of distributie wordt afgeleverd, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analyseresultaten ook rekening gehouden met belangrijke gegevens, zoals de omstandigheden tijdens de productie en de uitkomsten van tijdens de bereiding uitgevoerde controles, worden de vervaardigingsdocumenten bestudeerd en wordt nagegaan of het product, met inbegrip van het uiteindelijke verpakte product, aan de specificaties voldoet.

4. Van een geneesmiddel voor onderzoek worden van elke partij van de onverpakte hoeveelheid bereide producten en van belangrijke verpakkingselementen die voor elke partij eindproducten zijn gebruikt, tot ten minste twee jaar na de formele beëindiging van de klinische proef waarvoor de partij is gebruikt of, indien dat langer is, tot ten minste twee jaar na de voltooiing, voldoende monsters bewaard.

Tot ten minste twee jaar nadat het eindproduct is vrijgegeven worden monsters bewaard van de bij het vervaardigingsprocédé gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water. Die periode kan korter zijn indien in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters moeten ter beschikking van het DG Geneesmiddelen of van een bevoegde autoriteit van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende Europese Economische Ruimte worden gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale hoeveelheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met het DG Geneesmiddelen of met een bevoegde autoriteit van een andere Lidstaat van de Europese Unie of een andere Staat die partij is bij het Akkoord betreffende Europese Economische Ruimte worden overeengekomen.

IX. Uitbesteding

1. Voor elke vervaardigingsbehandeling of daarmee verband houdende handeling die wordt uitbesteed, wordt een schriftelijke overeenkomst opgesteld.

2. In de overeenkomst worden de verantwoordelijken van elke partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt beschreven welke goede praktijken bij het vervaardigen de opdrachtnemer moet naleven en op welke wijze de bevoegde persoon die voor het certificeren van elke partij verantwoordelijk is, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbesteder geen werk dat hem krachtens de overeenkomst is toevertrouwd, ter uitvoering aan derden besteden.

produit. Au moins les étapes critiques du procédé, par exemple, la stérilisation, sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées.

VIII. Contrôle de la qualité.

1. Le fabricant établit et maintient un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Cette personne a à sa disposition ou peut accéder à un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements nécessaires pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières de base, des matériaux d'emballage et aux essais des produits intermédiaires et finis.

2. Dans le cas des médicaments expérimentaux, le promoteur doit veiller à ce que le laboratoire externe respecte la lettre de la demande visée à l'article 12 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée/ article 9, alinéa 2 de la directive 2001/20/CE susmentionnée et acceptée par la DG Médicaments ou les autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européenne. En cas d'importation de pays tiers, le contrôle analytique n'est pas obligatoire.

3. Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution ou de son utilisation dans des essais cliniques, le système de contrôle de la qualité prend en compte, en plus des résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués pendant le processus, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris l'emballage final fini.

4. Dans le cas d'un médicament expérimental, des échantillons suffisants de chaque lot de produits formulés en vrac et des principaux éléments de l'emballage utilisé pour chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins deux années après l'achèvement ou l'interruption officielle du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé si ce délai est plus long.

Des échantillons de matières de base, autres que des solvants, des gaz et de l'eau, utilisés dans le processus de fabrication sont conservés pendant au moins deux années après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont conservés à la disposition de la DG Médicaments ou des autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européenne.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec la DG Médicaments ou avec les autorités compétentes d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou un autre Etat qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européenne, pour l'échantillonnage et la conservation de certaines matières de base et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

IX. Contrat d'entreprise.

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie et nomment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant et la façon dont la personne qualifiée responsable de la certification de chaque lot doit exercer ses responsabilités.

3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans y avoir été autorisé par le donneur d'ordre.