

Arrêté Royal du 18 mai 2006

Cet AR apporte notamment une série de précisions relatives au rôle de promoteur concernant les "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", l'obligation de conservation jusqu'à 20 ans après la fin de l'essai des documents essentiels relatifs à l'essai clinique par le promoteur, l'investigateur et le Comité d'Ethique, la notion de médicaments expérimentaux, le rôle des inspecteurs GCP et les procédures d'inspection. Il propose en annexe les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux 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, §§ 1er jusqu'à 5, 25 et 26, § 1er, alinéa 1er 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 1er, modifié par les arrêtés royaux des 20 novembre 1962, 12 décembre 1969, 1er août 1985, 15 juillet 1997, 29 juin 1999, 8 novembre 2001 et 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, § 1er, 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, § 1er, alinéa 1er, 1° des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons:

Modifications AR du 30 juin 2004

Article 1er.

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:

A l'article 1er, dont le texte actuel formera le § 1er, il est inséré un § 2, libellé comme suit:

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

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.

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.

Procédure d'insu: le fait de, délibérément, ne pas communiquer l'identité d'un médicament expérimental conformément aux instructions du promoteur.

Levée de l'insu: la communication de l'identité d'un médicament dont l'identité n'avait pas été révélée."

A 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 autorisation 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."

Les mots "Chapitre VII - Dispositions finales" sont remplacés par les mots "Chapitre XII - Dispositions finales".

Les articles 9 et 10 sont renumérotés respectivement les articles 33 et 34.

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**".

Un nouveau article 9 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 9: § 1er. *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."*

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."*

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 relevantes en ce qui concerne le démarrage et la réalisation de l'essai clinique."

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."*

Un article 13 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 13: § 1er. *Chaque Comité d'Ethique 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 la dite loi et, notamment, son article 11.*

§ 2. *Dans chaque cas, les **Comités d'Ethique 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'Ethique et la Direction générale Médicaments est assurée par des systèmes appropriés et efficaces."*

Un article 14 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 14: § 1er. *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."*

Un article 15 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 15: § 1er. *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."

Un chapitre VIII est inséré, dénommé "Autorisation de fabrication ou d'importation"

Un article 16 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 16 : § 1er. *L'autorisation prévue à l'article 24, § 1er, 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, § 1er 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."

Un article 17 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 17 : § 1er. *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. Disposer en permanence d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 24, § 2 de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée.*

*Aux 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 § 1er.*"

Un article 18 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 18: § 1er. *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, § 1er, et notamment en ce qui concerne la personne qualifiée dont il dispose conformément à l'article 17, 1er, 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."

Un article 19 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 19: § 1er. *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, § 1er, point a).*

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

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, § 1er 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. *Informier préalablement la Direction générale Médicaments de toute modification qu'il désirait apporter aux renseignements fournis en application de l'article 17, § 1er, 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 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."*

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, § 1er, points a) à e), la procédure relative à une telle demande ne peut pas durer plus de trente jours. Dans certains cas exceptionnels, le délai précité peut être à quatre-vingt-dix jours."*

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."*

Un chapitre IX est inséré, dénommé "Dossier permanent de l'essai clinique (clinical trial master file) et archivage".

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."

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."

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."

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."

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."

Un chapitre X est inséré, dénommé "**Inspecteurs**"

Un article 28 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 28: § 1er. 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."

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."

Un chapitre XI est inséré, dénommé "**Procédures d'inspection**".

Un article 30 est inséré, libellé comme suit:

"Art. 30 : § 1er. 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."

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."

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. Designner 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, § 1er 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."

Modification à l'AR du 6 juin 1960

Article 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:

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

A 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.

L'article 2bis, inséré par l'arrêté royal du 30 juin 2004, est abrogé.

A l'article 3, § 1er, 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 1er, 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:

A l'article 3, § 1er, 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.

A l'article 43, modifié par l'arrêté royal 30 juin 2004, les mots "à l'exception pour les médicaments expérimentaux à usage humain", sont supprimés.

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

Article 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.

Article 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.

Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication

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.

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.

Respect de l'autorisation de mise sur le marché

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.

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.

Système d'assurance de la qualité

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

Personnel

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.

Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, y compris des personnes qualifiées, responsables de la mise en oeuvre 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.

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

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.

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.

Locaux et équipements

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

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.

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 appropriées.

Documentation

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.

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 Européenne.

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.

Production

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 procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

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.

Dans le cas des médicaments expérimentaux, le procédé 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 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.

Contrôle de la qualité

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.

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.

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.

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.

Contrat d'entreprise

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

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.

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.

Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumet aux inspections 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 en vertu de l'article 26 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Réclamations, rappel de produits et levée d'insu d'urgence

Dans le cas de médicaments expérimentaux, le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met en oeuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments expérimentaux qui sont déjà entrés dans le circuit de distribution.

Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut et informe 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 de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de l'offre.

Pour les médicaments expérimentaux, il relève tous les sites d'essais et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, le fabricant du médicament expérimental, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait au médicament autorisé.

Le promoteur met en oeuvre une procédure d'urgence d'identification rapide des produits mis en insu lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide visé à l'alinéa 2.

Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

Auto-inspection

Le fabricant procède à des auto-inspections répétées dans le cadre du système d'assurance de la qualité en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. Il est tenu un registre de ces inspections et de toute mesure corrective prise ultérieurement.

Etiquetage

Dans le cas d'un médicament expérimental, l'étiquetage doit garantir la protection du sujet et la traçabilité, permettre l'identification du produit et de l'essai, et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental.

Vu pour être annexée à Notre arrêté du 18 mai 2006.

ALBERT Par le Roi:

Le Ministre de la Santé publique, R. DEMOTTE

Publié le : 2006-05-26