KONINKRIJK BELGIE.

ADVIES VAN DE RAAD VAN STATE.

De RAAD VAN STATE, afdeling wetgeving, achtste kamer, op 29 maart 1994 door de Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu verzocht hem van advies te dienen over :

1° een ontwerp van koninklijk besluit "tot wijziging van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik" (L. 23.227/8),

2° een ontwerp van koninklijk besluit "tot wijziging van het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik" (L. 23.229/8),

heeft op 3 mei 1994 het volgend advies gegeven :

ROYAUME DE BELGIQUE.

AVIS DU CONSEIL D'ETAT.

Le CONSEIL D'ETAT, section de législation, huitième chambre, saisi par le Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement, le 29 mars 1994, d'une demande d'avis sur :

1° un projet d'arrêté royal "modifiant l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain" (L. 23.227/8),

2° un projet d'arrêté royal "modifiant l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires" (L. 23.229/8),

a donné le 3 mei 1994 l'avis suivant :

1. De voor advies voorgelegde ontwerpen strekken ertoe, met het oog op het veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ontwerp L. 23.227/8) respectievelijk voor diergeneeskundig gebruik (ontwerp L. 23.229/8), met ingang van 1 januari 1995, de LD 50-test (1) te verbieden voor het bepalen van de toxiciteit bij eenmalige toediening van deze geneesmiddelen. Tevens wordt het verbod ingevoerd gebruik te maken van deze testen of deze over te nemen. Aan de hand van een LD 50-proef wordt de acute toxiciteit van een bepaald geneesmiddel gemeten door de dosis te bepalen waarbij op honderd proefdieren er vijftig sterven. Die dosis mag dan bij eenmalige toediening van het geneesmiddel niet worden overschreden.

2. Teneinde het voornoemde verbod in te voeren, wijzigen de ontwerpen de bijlagen van, eensdeels, het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 22 september 1992, en anderdeels, het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake genees-

---

(1) "LD" staat voor "letale dosis".

middelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 25 september 1992 (1).

3.1. Blijkens de aanhef van de ontwerpen wordt de rechtsgrond voor de ontworpen regelingen geboden door artikel 6 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983. Luidens het eerste lid van die bepaling kan de Koning, in het belang van de volksgezondheid, regelen stellen en toezicht uitoefenen op de invoer, de uitvoer, de fabricage, de bereiding, het vervoer, de distributie, het onder zich houden, het bewaren, het te koop aanbieden, het verkopen, het afstaan onder bezwarende titel of om niet, het verpakken, de verpakking, de benaming, de inhoud en de etikettering van de verpakkingen, alsmede het afleveren van geneesmiddelen. Het tweede lid van diezelfde wetsbepaling schrijft voor dat te dien einde elk geneesmiddel, alvorens het in de handel wordt gebracht, onderworpen is aan registratie bij het Ministerie

---

(1) De bedoelde bijlagen zijn de letterlijke overname van, eensdeels, de richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten en, anderdeels, de richtlijn 92/18/EEG van de Commissie van 20 maart 1992 tot wijziging van de bijlage bij richtlijn 81/852/EEG van de Raad inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

van Volksgezondheid en van het Gezin, onder de voorwaarden en volgens de regels, door de Koning bepaald.

3.2. De vraag rijst of de verbodsbepaling, zoals zij geformuleerd is in de voorliggende ontwerpen, een rechtsgrond kan vinden in het voornoemde artikel 6 van de wet van 25 maart 1964. Die verbodsbepaling is immers geredigeerd als een verbod om een bepaalde dierproef uit te voeren en beperkt er zich dus niet toe te verbieden de resultaten van deze proef in aanmerking te nemen bij de beoordeling van een registratieaanvraag.

Met toepassing van artikel 6 van de geneesmiddelenwet van 25 maart 1964 kan de Koning het in aanmerking nemen van een bepaalde test, met het oog op de registratie van een geneesmiddel, slechts verbieden om redenen die verband houden met de volksgezondheid, zoals bijvoorbeeld de wetenschappelijke onbetrouwbaarheid of onbruikbaarheid van de proef, of nog, het wetenschappelijk achterhaald zijn ervan. Dergelijke motieven hebben een rechtstreeks verband met de volksgezondheid. Uit het antwoord dat de Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu op 27 april 1994 in de Senaat verstrekt heeft op een interpellatie over deze aangelegenheid, blijkt alvast dat de bedoeling om de LD 50-dierproef te verbieden, onder meer zijn oorsprong vindt in de felle kritiek die geuit wordt wegens het aantal bij deze proef gebruikte dieren en het door deze proef toegebrachte leed. Doch in hetzelfde antwoord worden ook motieven aangevoerd die de volksgezondheid betreffen. In dat verband verklaarde de Minister onder meer het volgende :

"Les principales critiques sont les suivantes : justification du procédé : la DL 50 fut développée à l'origine pour la standardisation biologique d'agents pharmaceutiques hautement actifs et n'est pas transposable pour toutes les substances chimiques qui peuvent souvent être plus ou moins actives; la précision des valeurs de la DL 50 : la valeur numérique de la DL 50 est influencée par de nombreux facteurs et ne peut donc être considérée comme une constante biologique; les résultats obtenus lors d'études multicentriques ont démontré une très mauvaise reproductibilité; ...; l'information obtenue à partir de ce test : le test classique de la DL 50 fournit essentiellement une information sur la dose létale du produit administré aux animaux; la nature et la sévérité des signes apparaissant à des doses non létales ainsi que la réversibilité des effets ne sont pas suffisamment considérées" (1).

Rekening houdend met de aangehaalde elementen uit het ministeriële antwoord, kan in artikel 6 van de geneesmiddelenwet van 25 maart 1964 een rechtsgrond worden gevonden om te verbieden dat, voor het bepalen van de toxiciteit bij eenmalige toediening, de resultaten van de LD 50-test in aanmerking zouden worden genomen.

4. Uit de verklaring van de Minister in de Senaat blijkt dat de ontwerpen, door de beoogde invoering van een verbod op het in aanmerking nemen van de LD 50-test, in feite willen anticiperen op een toekomstige wijziging van de desbetreffende Europese reglementering. De Minister verklaarde in dat verband immers wat volgt :

---

(1) Hand., Senaat, 1993-1994, p. 1963.

"Tegelijk zal ik er bij mijn Europese collega's op aandringen dat de Europese richtlijnen worden aangepast in die zin dat de FDP de graad van toxiciteit van de medicijnen verplicht moet testen.

En ce qui concerne la Commission des médicaments et l'enregistrement des médicaments en Belgique, dans l'attente d'une modification de la directive 75/318/CEE et sur la base du projet d'arrêté royal tel qu'expliqué ci-avant, aucune barrière n'est mise à la libre circulation des médicaments, ni dans le cadre du respect des conditions d'enregistrement ni dans l'autorisation de mise sur le marché" (1).

In dit verband moet worden opgemerkt dat, zolang de ter zake geldende Europese reglementering - meer bepaald de richtlijnen 92/18/EEG van 20 maart 1992 en 91/507/EEG van 19 juli 1991 - het in aanmerking nemen van de LD 50-test bij het onderzoek van de toxiciteit bij eenmalige toediening van een geneesmiddel niet verbiedt, de invoerders van geneesmiddelen, geproduceerd en geregistreerd in een andere Lid-Staat van de Europese Gemeenschap, niet kunnen worden verhinderd gebruik te maken van de resultaten van de kwestieuze proef bij de aanvraag tot registratie van hun geneesmiddelen in België (2). Het in de ontwerpen beoogde verbod zou immers een met de artikelen 30 en 36 van het EG-Verdrag strijdige belemmering vormen van het vrij verkeer van geneesmiddelen.

---

(1) Hand., Senaat, 1993-1994, p. 1963. Bedoeld wordt eigenlijk de richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten.

(2) Tenzij op 1 januari 1995, zijnde de datum van inwerkingtreding van de ontwerpen, de betrokken richtlijnen in dezelfde zin zijn aangepast.

5. Uit de voorgaande opmerkingen volgt, dat al is voor de ontwerpen een voldoende rechtsgrond voorhanden, zij slechts zullen kunnen worden vastgesteld nadat de aangekondigde wijziging van de Europese regelgeving is in werking getreden.

---

1. Les projets soumis pour avis tendent, dans le cadre des essais d'innocuité de médicaments tantôt à usage humain (projet L. 23.227/8) tantôt vétérinaires (projet L. 23.229/8), à interdire à partir du 1er janvier 1995 le test de la DL 50 (1) pour la détermination de la toxicité par administration unique de ces médicaments. Il est également procédé à l'interdiction d'utiliser ou de reprendre ces tests. Le test de la DL 50 permet de mesurer la toxicité aiguë d'un médicament donné en déterminant la dose dont l'administration provoque la mort chez cinquante animaux de laboratoire sur cent. Cette dose ne peut alors être dépassée lors d'une administration unique du médicament.

2. Afin d'instaurer l'interdiction susmentionnée, les projets modifient les annexes, d'une part, de l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, modifié par l'arrêté royal du 22 septembre 1992, et, d'autre part, de l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de

---

(1) "DL" signifie "dose létale".

médicaments vétérinaires, modifié par l'arrêté royal du 25 septembre 1992 (1).

3.1. Il appert du préambule des projets que le fondement légal des règles en projet leur est procuré par l'article 6 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, telle qu'il a été modifié par la loi du 21 juin 1983. Aux termes de l'alinéa 1er de cette disposition, le Roi peut, dans l'intérêt de la santé publique, réglementer et surveiller l'importation, l'exportation, la fabrication, la préparation, le transport, la distribution, la détention, la conservation, l'offre en vente, la vente, la cessation à titre onéreux ou à titre gratuit, le conditionnement, la présentation, la dénomination, la contenance et l'étiquetage des conditionnements, ainsi que la délivrance des médicaments. L'alinéa 2 de cette même disposition législative prévoit qu'à cet effet, tout médicament avant d'être mis dans le commerce est soumis à enregistrement auprès du Ministère de la Santé publique et de la Famille, dans les conditions et suivant les modalités déterminées par le Roi.

---

(1) Les annexes en question sont la transposition littérale, d'une part, de la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991, modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments et, d'autre part, de la directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires.

3.2. La question se pose de savoir si, telle qu'elle est formulée dans les présents projets, l'interdiction peut tenir son fondement légal de l'article 6 précité de la loi du 25 mars 1964. Cette interdiction s'énonce en effet comme une interdiction d'effectuer un type d'expérimentation animale et ne se borne donc pas à interdire la prise en considération des résultats de cette expérimentation pour statuer sur une demande d'enregistrement.

En application de l'article 6 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, le Roi ne peut interdire la prise en considération d'un test déterminé, en vue de l'enregistrement d'un médicament, que pour des motifs se rapportant à la santé publique, comme la non-fiabilité ou l'inadéquation scientifiques du test, ou encore son obsolescence. De tels motifs intéressent directement la santé publique. Il ressort de la réponse que le Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement a donnée le 27 avril 1994 au Sénat à une interpellation sur ce point, que l'intention d'interdire le test de la DL 50 sur des animaux trouve notamment son origine dans les vives critiques dont il fait l'objet en raison du nombre d'animaux utilisés pour ce test et des souffrances occasionnées par ce test. La même réponse invoque toutefois également des motifs relevant de la santé publique. A cet égard, le Ministre a notamment déclaré ce qui suit :

> "Les principales critiques sont les suivantes : justification du procédé : la DL 50 fut développée à l'origine pour la standardisation biologique d'agents pharmaceutiques hautement actifs et n'est pas transposable pour toutes les substances chimiques qui peuvent souvent être plus ou moins actives; la précision des

valeurs de la DL 50 : la valeur numérique de la DL 50 est influencée par de nombreux facteurs et ne peut donc être considérée comme une constante biologique; les résultats obtenus lors d'études multicentriques ont démontré une très mauvaise reproductibilité; ...; l'information obtenue à partir de ce test : le test classique de la DL 50 fournit essentiellement une information sur la dose létale du produit administré aux animaux; la nature et la sévérité des signes apparaissant à des doses non létales ainsi que la réversibilité des effets ne sont pas suffisamment considérées" (1).

Compte tenu des éléments précités de la réponse ministérielle, l'article 6 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments peut constituer un fondement légal pour interdire que les résultats du test de la DL 50 soient pris en considération pour déterminer la toxicité par administration unique.

4. Il appert de la déclaration du Ministre au Sénat qu'en instaurant de la sorte une interdiction de prendre en considération le test de la DL 50, les projets entendent en fait anticiper sur une modification future de la réglementation européenne en la matière. Le Ministre a en effet déclaré à ce propos ce qui suit :

"Tegelijk zal ik er bij mijn Europese collega's op aandringen dat de Europese richtlijnen worden aangepast in die zin dat de FDP de graad van toxiciteit van de medicijnen verplicht moet testen.

En ce qui concerne la Commission des médicaments et l'enregistrement des médicaments en Belgique, dans l'attente d'une modification de la directive 75/318/CEE

---

(1) Ann. parl., Sénat, 1993-1994, p. 1963.

et sur la base du projet d'arrêté royal tel qu'expliqué ci-avant, aucune barrière n'est mise à la libre circulation des médicaments, ni dans le cadre du respect des conditions d'enregistrement ni dans l'autorisation de mise sur le marché" (1).

Il est à noter à cet égard que, tant que la réglementation européenne s'appliquant en la matière - en particulier les directives 92/18/CEE du 20 mars 1992 et 91/507/CEE du 19 juillet 1991 - n'interdit pas de prendre en considération le test de la DL 50 pour étudier la toxicité par administration unique d'un médicament, les importateurs de médicaments produits et enregistrés dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ne peuvent se voir empêcher d'utiliser les résultats du test en question lors de la demande d'enregistrement de leurs médicaments en Belgique (2). L'interdiction prévue dans les projets constituerait en effet, en violation des articles 30 et 36 du traité instituant la C.E., un obstacle à la libre circulation des médicaments.

---

(1) Ann. parl., Sénat, 1993-1994, p. 1963. Il s'agit en réalité de la directive 91/507/CEE de la Commission, du 19 juillet 1991, modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments.

(2) A moins que, pour le 1er janvier 1995, c'est-à-dire à la date d'entrée en vigueur des projets, les directives concernées n'aient été adaptées dans le même sens.

.../...

5. Il résulte des observations qui précèdent que, s'il existe pour les projets un fondement légal suffisant, ils ne pourront cependant être édictés qu'après l'entrée en vigueur de la modification annoncée de la réglementation européenne.

De kamer was samengesteld uit

de Heren : W. DEROOVER, kamervoorzitter,
Messieurs : président de chambre,

D. ALBRECHT, staatsraden,
P. LEMMENS, conseillers d'Etat,

J. GIJSSELS, assessoren van de
A. ALEN, afdeling wetgeving,
assesseurs de la
section de législation,

Mevrouw : F. LIEVENS, griffier,
Madame : greffier.

De overeenstemming tussen de Nederlandse en de Franse tekst werd nagezien onder toezicht van de H. D. ALBRECHT.

Het verslag werd uitgebracht door de H. W. VAN VAERENBERGH, auditeur. De nota van het Coördinatiebureau werd opgesteld en toegelicht door Mevr. M.-C. CEULE, eerste referendaris.

La concordance entre la version néerlandaise et la version française a été vérifiée sous le contrôle de M. D. ALBRECHT.

Le rapport a été présenté par M. W. VAN VAERENBERGH, auditeur. La note du Bureau de coordination a été rédigée et exposée par Mme M.-C. CEULE, premier référendaire.

DE GRIFFIER - LE GREFFIER,

F. LIEVENS.

DE VOORZITTER - LE PRESIDENT,

W. DEROOVER.