



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 60.488/3
van 23 december 2016

avis 60.488/3
du 23 décembre 2016

over

sur

een voorontwerp van wet
‘betreffende klinische proeven
met geneesmiddelen voor
menselijk gebruik’

un avant-projet de loi ‘relative
aux essais cliniques de
médicaments à usage humain’

Op 18 november 2016 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen een advies te verstrekken over een voorontwerp van wet ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

Het voorontwerp is door de derde kamer onderzocht op 13 december 2016. De kamer was samengesteld uit Jo BAERT, kamervoorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Koen MUYLLE, staatsraden, Jan VELAERS en Johan PUT, assessoren, en Annemie GOOSSENS, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

De overeenstemming tussen de Franse en de Nederlandse tekst van het advies is nagezien onder toezicht van Jeroen VAN NIEUWENHOVE, staatsraad.

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 23 december 2016.

*

Le 18 novembre 2016, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre de la Santé publique à communiquer un avis, dans un délai de trente jours, sur un avant-projet de loi ‘relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain’.

L'avant-projet a été examiné par la troisième chambre le 13 décembre 2016. La chambre était composée de Jo BAERT, président de chambre, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Koen MUYLLE, conseillers d'État, Jan VELAERS et Johan PUT, assesseurs, et Annemie GOOSSENS, greffier.

Le rapport a été présenté par Rein THIELEMANS, premier auditeur.

La concordance entre la version française et la version néerlandaise de l'avis a été vérifiée sous le contrôle de Jeroen VAN NIEUWENHOVE, conseiller d'État.

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 23 décembre 2016.

*

1. Met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, heeft de afdeling Wetgeving zich toegespitst op het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond¹, alsmede van de vraag of aan de te vervullen vormvereisten is voldaan.

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

2. Het om advies voorgelegde voorontwerp van wet bevat een aantal bepalingen ter uitvoering van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG’ (hierna: de verordening),² die in de plaats komt van de laatstgenoemde richtlijn.³

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: het FAGG) wordt aangewezen als nationaal aanspreekpunt bedoeld in artikel 83 van de verordening (artikel 4 van het ontwerp). Het ontwerp regelt de samenstelling en de erkenning van de ethische comités die overeenkomstig artikel 4 van de verordening een ethische toetsing moeten doen van klinische proeven waarvoor een toelating, een latere toevoeging van een betrokken lidstaat of een toelating voor een substantiële wijziging is gevraagd (artikelen 6 tot 8). Er wordt een College opgericht bij de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (hierna: FOD Volksgezondheid), dat onder meer tot taak heeft het ethisch comité aan te wijzen dat over een bepaalde aanvraag advies moet geven (artikel 9).

Het ontwerp bevat tevens een aantal aanvullende bepalingen inzake de bescherming van de proefpersonen (artikelen 10 en 11), alsook bepalingen met betrekking tot de toelatingsprocedure voor een klinische proef (artikelen 12 tot 22), de procedure inzake de latere toevoeging van een betrokken lidstaat (artikelen 23 tot 27), de toelatingsprocedure voor een substantiële wijziging van een klinische proef (artikelen 28 tot 34), de geschiktheid van de onderzoekers en van de klinische proeflocaties (artikelen 35 tot 37), de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen (artikelen 38 en 39), en met betrekking tot de taal van de etikettering van de geneesmiddelen voor onderzoek en van de auxiliaire geneesmiddelen (artikel 40).

¹ Aangezien het om een voorontwerp van wet gaat, wordt onder “rechtsgrond” de overeenstemming met de hogere rechtsnormen verstaan.

² De verordening is overeenkomstig artikel 99, eerste alinea, ervan in werking getreden op 16 juni 2016, maar ze zal overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, pas van toepassing zijn “met ingang van zes maanden na de bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, bedoelde mededeling”, dit is de mededeling van de Commissie met betrekking tot het volledig functioneel zijn van het EU-portaal en de EU-databank voor de indiening en verwerking van gegevens en informatie over klinische proeven.

³ 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’. Deze richtlijn is in intern recht omgezet door onderdelen van de wet van 7 mei 2004 ‘inzake experimenten op de menselijke persoon’. Blijkens de memorie van toelichting wordt een voorontwerp van wet voorbereid waarbij de klinische proeven in de zin van de verordening uit het toepassingsgebied van de voormelde wet worden verwijderd.

Er wordt voorzien in bepalingen met betrekking tot de door een lidstaat te nemen corrigerende maatregelen indien de voorschriften van de verordening niet worden nageleefd (artikel 41), alsook in bepalingen met betrekking tot de inspectie en de strafbaarstelling van inbreuken op de verordening, de wet en haar uitvoeringsbesluiten (artikelen 42 tot 46). In bepaalde gevallen is de opdrachtgever van een klinische proef bijdragen of retributies verschuldigd (artikel 47). Er wordt voorzien in de mogelijkheid van een willig beroep bij de minister bevoegd voor volksgezondheid (hierna: de minister) tegen bepaalde weigeringsbeslissingen bedoeld in de verordening (artikel 48). Het ontwerp bevat ten slotte nog een bepaling over de berekening van de termijnen (artikel 49), wijzigingsbepalingen van verscheidene wetten (artikelen 50 tot 57), een overgangsbepaling (artikel 58) en een delegatie van de datum van inwerkingtreding van de (artikelen van de) aan te nemen wet aan de Koning (artikel 59).

ALGEMENE OPMERKINGEN

A. Overeenstemming met de verordening

3. Wat betreft de overeenstemming met de verordening moet het volgende worden opgemerkt.

3.1.1. Het ontwerp bevat verscheidene specifieke bepalingen met betrekking tot “proeven van fase I”, die blijkens de definitie ervan⁴ een meer beperkte draagwijdte hebben dan de klinische proeven zoals gedefinieerd in de verordening,⁵ alsook, ermee samenhangend, met betrekking tot “centra van fase I”,⁶ waarvoor ook in een accreditatie wordt voorzien. Het betreft artikel 6, § 3, derde lid, en § 5, artikel 9, § 1, tweede lid, derde zin, alsook de artikelen 21, eerste lid, 33, eerste lid, 37, eerste lid, en 47, § 2,⁷ van het ontwerp. Aangezien in de verordening enkel gewag wordt gemaakt van klinische proeven in het algemeen, zonder dat daarbij een dergelijke subcategorie wordt vermeld of geregeld, rijst de vraag naar de verenigbaarheid van de ontworpen bepalingen met de verordening. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“Er wordt in de verordening geen specifiek onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten klinische proeven en derhalve wordt er geen specifieke definitie voorzien voor proeven of centra van fase 1. Evenwel zijn wij van mening dat de bepalingen m.b.t. fase 1 proeven toelaatbaar zijn. Deze bepalingen hebben betrekking op: - De erkenning van ethische comités (art. 6, § 3, 3^o Voorontwerp) voor zover zij fase I proeven evalueren; - De ervaring van leden van het college (art. 9, § 1, lid 2 *in fine* Voorontwerp); - Een verkorting van de termijn voor de evaluatie van mononationale proeven (proeven die in één lidstaat worden verricht – zie art. 21, lid 1 Voorontwerp voor

⁴ Overeenkomstig artikel 3, 8^o, van het ontwerp wordt onder een “proef van fase I” verstaan “een op gezonde vrijwilligers of op bepaalde types patiënten uitgevoerde klinische proef zonder therapeutische doeleinden die één of meer van de volgende aspecten bestrijkt: a) de initiële evaluatie van de veiligheid en de tolerantie; b) de farmacokinetika; c) de farmacodynamie; d) de initiële werkzaamheidsmeting om het concept te bewijzen”.

⁵ Zie artikel 2, lid 2, 2, van de verordening.

⁶ Zie artikel 3, 9^o, van het ontwerp: “een fysiek afgelijnde onderzoekslocatie waar proeven van fase I worden verricht”.

⁷ In deze ontworpen bepaling wordt immers de retributie geregeld voor de “aanvraag tot accreditatie zoals bedoeld in artikel 36 [lees: 37]”.

de aanvraag en art. 33, lid 1 Voorontwerp voor de wijziging); - De vrijwillige accreditatie van centra voor fase I (art. 37 Voorontwerp).

Voor wat betreft de erkenning van de ethische comités: dit is een volstrekt nationale materie. De lidstaten worden geacht dit zelf te regelen (zie art. 4, lid 2, eerste zin Verordening: 'De ethische toetsing wordt verricht door een ethische commissie overeenkomstig het nationaal recht van de betrokken lidstaat.'). O.i. is het verantwoord om ethische comités specifiek te erkennen voor de evaluatie van klinische proeven van fase I, gezien hun specificiteit: deze proeven betreffen immers vaak de eerste maal dat het geneesmiddel op de mens wordt toegepast, en dit vaak op gezonde vrijwilligers. De bedoeling daarbij is om een bijzondere expertise te vereisen, ter vrijwaring van de belangen van de vrijwilligers. Dit is o.i. geoorloofd, op basis van het vermelde art. 4, lid 2 Verordening. Eenzelfde grondslag geldt voor art. 9, § 1, lid 2 *in fine* Voorontwerp: ook de leden van het College dienen voldoende ervaring te hebben met fase I proeven.

Voor wat betreft de verkorting van de termijnen voor mononationale proeven van fase I: de in de Verordening voorziene termijnen betreffen maximumtermijnen. Op nationaal niveau kunnen kortere termijnen worden voorzien, binnen dewelke een aanvraag dient te worden behandeld. Het is o.i. dan ook mogelijk om zulks specifiek voor fase I proeven te voorzien, voor zover deze mononationaal zijn en derhalve eenvoudiger te behandelen.

Voor wat betreft de vrijwillige accreditatie van de centra van fase I, zijn wij van oordeel dat zulks aanvaardbaar is. Wij stellen op heden vast dat niet elke proef (van fase I) binnen een ziekenhuiscontext wordt verricht en dat er derhalve centra bestaan die, los van enige band met een ziekenhuis, dergelijke proeven op routinematige basis verrichten. Een zekere kwaliteitscontrole lijkt ons derhalve verantwoord, doch dit op volstrekt vrijwillige basis. Deze vrijwillige accreditatie, uitgevoerd door het FAGG, omhelst een kwaliteitsbeoordeling, die geen vereiste uitmaakt om een proef (al dan niet van fase I) te kunnen verrichten."

Op de vraag waarom bij artikel 6, § 3, derde lid, van het ontwerp wordt voorzien in de mogelijkheid van (door de Koning vast te stellen) bijkomende erkenningsnormen voor de proeven van fase I, antwoordde de gemachtigde het volgende:

"Specifiek dient de expertise van het ethisch comité toegespitst te zijn op het evalueren van proeven van fase I. Aangezien de fase I proeven betrekking hebben op geneesmiddelen die vaak voor het eerst op de mens worden toegepast en/of op gezonde vrijwilligers worden getest, vereist de evaluatie van deze proeven een bijzondere expertise.

Tevens kan daarbij vereist worden dat, net zoals voor de 'gewone' proeven voorzien wordt dat er een vertegenwoordiger van de patiënten wordt opgenomen, de ethische comités ook een vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers betrekken (m.n. een leek). De gezonde vrijwilliger heeft immers andere belangen dan de patiënt – daar waar een patiënt nog een voordeel zou kunnen halen uit het experimentele geneesmiddel, is dit voor de gezonde vrijwilliger helemaal niet het geval. Het kan derhalve nuttig zijn om de vertegenwoordiging van deze gezonde vrijwilligers te voorzien als erkenningsnorm bij KB."

De vraag waarom bij artikel 16, tweede lid, van het ontwerp in de mogelijkheid van (door de Koning vast te stellen) kortere beoordelingstermijnen wordt voorzien voor alle klinische proeven, waaronder de proeven van fase I, werd door de gemachtigde als volgt beantwoord:

“De Verordening voorziet maximumtermijnen, zoals o.a. blijkt uit: - Preambule 18 Verordening: ‘Het moet aan de betrokken lidstaat worden overgelaten om te bepalen welk orgaan of welke organen bij de beoordeling van de aanvraag tot het uitvoeren van een klinische proef betrokken zijn en om de betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de termijnen voor de toelating van die klinische proef als bepaald in deze verordening. [...]’ (...) - Art. 4, lid 3: ‘De lidstaten zien erop toe dat de termijnen en procedures voor de toetsing door de ethische commissies verenigbaar zijn met de termijnen en procedures als bedoeld in deze verordening voor de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef.’ (...) - Enz. Verder wordt er steeds gesproken over termijnen waarbij de lidstaat ‘Binnen tien dagen’ (art. 5, § 3) dient te handelen.

Zodoende kan worden vastgesteld dat de termijnen voorzien in de Verordening (dewelke worden opgelegd aan de lidstaten) slechts maximumtermijnen betreffen. Het staat de lidstaten o.i. vrij om zelf strengere termijnen op te leggen, waarbij aldus intern een snellere evaluatie wordt uitgewerkt. Daarbij worden geen kortere termijnen opgelegd aan derden, zoals de opdrachtgever of de onderzoeker, enkel aan de evaluerende instanties.

Evenwel zouden wij uit de memorie van toelichting schrappen dat de Koning kortere termijnen kan opleggen wanneer België optreedt als rapporterende lidstaat – dit betreft een vergissing. Het is immers niet de bedoeling om kortere termijnen op te leggen wanneer België optreedt als rapporterende lidstaat. Wij stellen voor om dit [te] verwijderen uit de Memorie van Toelichting.”

Artikel 21 van het ontwerp bepaalt dat het besluit betreffende mononationale klinische proeven van fase I binnen twintig dagen na de indiening van de aanvraag via het EU-portaal ter kennis wordt gebracht van de opdrachtgever. Op de vraag met welke termijnen in de verordening die termijn overeenstemt en waarom die termijn korter is dan de termijnen die voortvloeien uit de verordening, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“De termijn van 20 dagen omvat een ‘totaaltermijn’, waarbinnen de aanvraag op Belgisch niveau dient te zijn afgehandeld. Dit omvat derhalve: - de validatietermijn, voorzien in art. 5, § 3, lid 2 Verordening (10 dagen); - de beoordelingstermijn op zich, voorzien in art. 6, § 4 Verordening (45 dagen), voor wat betreft deel I; - ook de termijnen voor deel II zijn hierin vervat, zie hieromtrent art. 7 Verordening (45 dagen na validering). Deze analyse verloopt normaliter gelijktijdig, aangezien het om een mononationale proef gaat. - Kennisgeving: 5 dagen, art. 8, § 1, lid 2 Verordening.

(...)

Aangezien het een mononationale proef betreft, kan de procedure vlotter verlopen en is er geen even uitgebreide consolidatie vereist, waarbij de input van andere landen zou moeten worden verwerkt. Tevens wordt getracht, waar mogelijk, het klinisch onderzoek in België verder te ondersteunen, bv. door het instellen van kortere termijnen.”

Artikel 33 van het ontwerp schrijft voor dat het besluit betreffende een substantiële wijziging van mononationale klinische proeven van fase I binnen twintig dagen na de indiening van de aanvraag via het EU-portaal ter kennis wordt gebracht van de opdrachtgever. Op de vraag met welke termijnen in de verordening die termijn overeenstemt, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Vervangen termijnen: - Indien deel I: o Validatie – 6 dagen, zie art. 17, § 2, lid 1 Verordening; o Beoordeling – 38 dagen, zie art. 18, § 3 Verordening. o Kennisgeving –

5 dagen, zie art. 19, § 1 Verordening - Indien deel II: o Validatie – 6 dagen, zie art. 20, § 1, lid 1 Verordening; o Beoordeling en kennisgeving – 38 dagen, zie art. 20, § 5, lid 2 Verordening. - Indien deel I en deel II: o Validatie – 6 dagen, zie art. 21, § 1 juncto art. 17, § 2, lid 1 Verordening; o Beoordeling deel I: 38 dagen, zie art. 21 § 2 juncto art. 18, § 3 Verordening; o Beoordeling deel II: 38 dagen, zie art. 21, § 2 juncto art. 22, § 1 Verordening. o Kennisgeving: 5 dagen, zie art. 23, § 1, lid 1 Verordening.”

Op de vraag waarom de termijn van twintig dagen bedoeld in de artikelen 21 en 33 van het ontwerp, net als de door de Koning overeenkomstig de artikelen 24, tweede lid, en 30, tweede lid, van het ontwerp te bepalen termijnen, korter (kunnen) zijn dan de ermee overeenstemmende termijnen in de verordening, verwijst de gemachtigde voorts naar zijn antwoord op de vraag over artikel 16, tweede lid, van het ontwerp.

Artikel 37 van het ontwerp voorziet in de mogelijkheid van accreditatie van centra van fase I. Op de vraag hoe een dergelijke mogelijkheid verenigbaar is met de verordening, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Le règlement n’aborde pas l’accréditation de centres de phase I. (...) Voor wat betreft de vrijwillige accreditatie van de centra van fase I, zijn wij van oordeel dat zulks aanvaardbaar is. Wij stellen op heden vast dat niet elke proef (van fase I) binnen een ziekenhuiscontext wordt verricht en dat er derhalve centra bestaan die, los van enige band met een ziekenhuis, dergelijke proeven op routinematige basis verrichten. Een zekere kwaliteitscontrole lijkt ons derhalve verantwoord, doch dit op volstrekt vrijwillige basis. Deze vrijwillige accreditatie, uitgevoerd door het FAGG, omhelst een kwaliteitsbeoordeling, die geen vereiste uitmaakt om een proef (al dan niet van fase I) te kunnen verrichten.”

3.1.2. De verordening is blijkens de aanhef ervan gebaseerd op de artikelen 114 en 168, lid 4, c), van de het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (hierna: VWEU). Artikel 168, lid 4, c), VWEU, vermeldt in het kader van de doelstelling van het Uniebeleid inzake volksgezondheid de mogelijkheid om maatregelen te nemen “waarbij hoge kwaliteits- en veiligheidseisen worden gesteld aan geneesmiddelen en medische hulpmiddelen”. In overweging (4) bij de verordening wordt gesteld dat met richtlijn 2001/20/EG “slechts ten dele een geharmoniseerde benadering van de regelgeving voor klinische proeven tot stand is gebracht”. In overweging (82) wordt vermeld dat op basis van artikel 114 VWEU “deze verordening de voorschriften [harmoniseert] voor de uitvoering van klinische proeven in de Unie, waarmee de werking van de interne markt wordt verzekerd met het oog op de uitvoering van een klinische proef in verscheidene lidstaten, de aanvaardbaarheid in de hele Unie van gegevens die in een klinische proef worden gegenereerd en worden ingediend in een aanvraag tot toelating van een andere klinische proef of in een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, alsook het vrije verkeer van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt”.

Dit impliceert niet dat de lidstaten door de regeling in de verordening elke regelingsbevoegdheid ter zake hebben verloren. In artikel 168, lid 7, VWEU wordt bepaald dat het optreden van de Unie onder meer “de verantwoordelijkheden [eerbiedigt] van de lidstaten met betrekking tot de bepaling van hun gezondheidsbeleid, alsmede de organisatie en de verstrekking van gezondheidsdiensten en geneeskundige verzorging”. Die regelingsbevoegdheid van de lidstaten is evenwel gebonden aan bepaalde verplichtingen jegens de Europese instellingen. Zo

voorziet artikel 114, leden 5 en 6, VWEU bijvoorbeeld in de mogelijkheid voor de lidstaten om nationale bepalingen te treffen “die gebaseerd zijn op nieuwe wetenschappelijke gegevens die verband houden met de bescherming van het milieu of het arbeidsmilieu vanwege een specifiek probleem dat zich in die lidstaat heeft aangediend nadat de harmonisatiemaatregel is genomen”, maar slechts mits de Europese Commissie die bepalingen goedkeurt. Specifiek wat betreft de volksgezondheid schrijft artikel 114, lid 8, VWEU voor dat indien een lidstaat een specifiek probleem in verband met volksgezondheid aan de orde stelt op een gebied waarop eerder harmonisatiemaatregelen zijn genomen, hij dit ter kennis brengt van de Commissie die onverwijld onderzoekt of zij passende maatregelen aan de Raad moet voorstellen.

Uit de uitleg van de gemachtigden kan niet worden afgeleid dat de door hen aangehaalde argumenten op dergelijke doelstellingen betrekking hebben. Het komt de Raad van State voor dat met de ontworpen bepalingen niet zozeer een ruimere bescherming van de volksgezondheid wordt beoogd, maar veeleer een vlottere besluitvorming met betrekking tot klinische proeven. In de memorie van toelichting wordt in dat verband immers het volgende uiteengezet:

“Het gaat er eigenlijk om voor België om zich te positioneren als een belangrijke speler in het kader van het *early phase development* van geneesmiddelen, overigens een van de speerpunten van het FAGG. Dit gaat zowel via de accreditatie van de centra van fase I als via de vaststelling van kortere nationale beoordelingstermijnen [door] de Koning (...), dan de maximumtermijnen zoals opgelegd door de verordening voor de behandeling van proeven van fase I in functie van hun specifieke kenmerken.”

Het gegeven dat, zoals de gemachtigden betogen, met de ontworpen bepalingen een snellere behandeling van de aanvraag en van substantiële wijzigingen wordt beoogd en dat de kortere termijnen enkel gelden voor de evaluerende instantie, en niet voor derden, zoals de opdrachtgever of de onderzoeker, neemt niet weg dat uit de overwegingen bij de verordening en de bepalingen van het VWEU waarop de verordening is gesteund, kan worden afgeleid dat de lidstaten niet zomaar mogen gaan sleutelen aan de procedureregels zoals die bij de verordening op eenvormige wijze zijn vastgelegd voor de hele Unie. Het is immers wel degelijk een geharmoniseerde standaard inzake kwaliteits- en veiligheidseisen betreffende geneesmiddelen die onder meer met deze procedureregels in de verordening wordt beoogd. Dat lidstaten het houden van (bepaalde categorieën van) klinische proeven op hun grondgebied zouden aanmoedigen door een aanzienlijk snellere behandeling van aanvragen, staat op gespannen voet met de algemene economie en de doelstellingen van de verordening. De aanzienlijk kortere termijnen die een bepaalde lidstaat aan zichzelf oplegt voor de behandeling van de aanvraag en van substantiële wijzigingen voor deze klinische proeven, zouden zelfs kunnen worden gezien als een achteruitgang inzake de bij de verordening beoogde kwaliteits- en veiligheidseisen inzake geneesmiddelen.

De conclusie is dan ook dat de hiervoor aangehaalde ontworpen bepalingen (namelijk de artikelen 16, tweede lid, 21, 24, tweede lid, 30, tweede lid, en 33 van het ontwerp) door de stellers van het ontwerp moeten worden heroverwogen in het licht van hetgeen voorafgaat. Indien de stellers ook na een dergelijke heroverweging menen dat ze moeten worden gehandhaafd, adviseert de Raad van State de ontworpen bepalingen voor te leggen aan de Europese Commissie, zodat die zich kan uitspreken over de verenigbaarheid ervan met de verordening.

3.1.3. Gelijkaardige bedenkingen rijzen, weliswaar in mindere mate, bij de regeling inzake accreditatie van centra van fase I door het FAGG (artikel 37 van het ontwerp) en de ermee samenhangende retributie (artikel 47, § 2, van het ontwerp). Die accreditatie is weliswaar vrijwillig, maar de normen die in dat verband kunnen worden “aangewezen” (zie artikel 37, tweede lid, van het ontwerp) komen bovenop de eisen die door artikel 50 van de verordening worden gesteld aan de faciliteiten waar de klinische proef wordt uitgevoerd en die enkel inhouden dat die faciliteiten “geschikt [moeten zijn] voor de uitvoering van de klinische proef, overeenkomstig de voorschriften van deze verordening” (zie daarover ook opmerking 3.7).

Dat voor vrijwillig geaccrediteerde centra van fase I bijzondere rechtsregels gelden naast de geschiktheidseis vervat in de verordening, kan op gespannen voet staan met hetgeen de stellers van de verordening voor ogen hadden. Op dit punt kan de Raad van State echter geen uitsluitsel geven, al was het maar omdat de “aanwijzing” van die normen aan de Koning wordt overgelaten. Desalniettemin is het ook in dit geval raadzaam om de Europese Commissie te raadplegen over de verenigbaarheid van de ontworpen accreditatieregeling met de verordening.

3.1.4. De zo-even geschetste bezwaren gelden niet voor de mogelijkheid voor de Koning om te voorzien in bijkomende erkenningsnormen en in een bijkomende erkenning voor de ethische comités, wat betreft de klinische proeven van fase I (artikel 6, § 3, derde lid, en § 5, van het ontwerp). Zoals de gemachtigde zelf argumenteert, beschikken de lidstaten over een aanzienlijke beoordelingsruimte inzake de inrichting van de ethische commissies bedoeld in artikel 4, tweede alinea, van de verordening, die dergelijke maatregelen mogelijk lijkt te maken.

Dat is ook het geval voor de bijzondere regeling inzake de samenstelling van het College (artikel 9, § 1, tweede lid, derde zin, van het ontwerp), gezien de nauwe samenhang ervan met de ethische comités.

3.2.1. Overeenkomstig artikel 9, lid 1, van de verordening waarborgen de lidstaten dat er in hoofde van de personen die de aanvraag valideren en beoordelen, geen belangenconflicten zijn, dat zij onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, van de klinische proeflocatie en onderzoekers en van personen die de klinische proef financieren, en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding. Over de vraag of deze verordeningsbepaling geen nadere uitvoering behoeft in de ontworpen regeling, antwoordde de gemachtigde dat deze verordeningsbepaling zelf de onafhankelijkheid waarborgt en dat in de ontworpen regeling enkel de nadere regels moeten worden opgenomen die toelaten om deze onafhankelijkheid te waarborgen.

De Raad van State kan zich niet bij deze zienswijze aansluiten. De formulering van de verordeningsbepaling (“De lidstaten waarborgen dat”) impliceert dat de in de verordeningsbepaling vermelde beginselen wel degelijk ook in de ontworpen regeling tot uiting moeten komen. Dat geldt zowel voor de personen van het FAGG die zich namens het FAGG uitspreken over de validatie en de beoordeling, als voor de leden van de ethische comités⁸ en het College.

⁸ Zie het ook in de definitie van “ethische commissie” in artikel 2, lid 2, 11, van de verordening vermelde vereiste van onafhankelijkheid.

Het ontwerp bevat weliswaar een aantal bepalingen die zowel op veeleer punctuele wijze (wat betreft de ethische comités)⁹ als op meer principiële, maar nog steeds onvolkomen wijze (wat betreft het College)¹⁰ die beginselen deels invullen, maar de in artikel 9, lid 1, van de verordening vermelde beginselen moeten zowel op principiële als op concrete wijze (bijvoorbeeld door middel van onverenigbaarheden) worden geëxpliciteerd in het ontwerp. Het volstaat in dat verband overigens niet om, zoals de gemachtigde in het licht van deze kritiek suggereerde, een bepaling op te nemen waarin louter wordt verwezen naar deze verordeningsbepaling.

3.2.2. Specifiek wat betreft de ethische comités wordt in artikel 6, § 2, vierde lid, van het ontwerp voorzien in een aantal onverenigbaarheden voor de leden van deze comités. Die onverenigbaarheden betreffen allemaal functies in ziekenhuizen, maar niet de overige in artikel 9, lid 1, van de verordening vermelde hoedanigheden en situaties. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“O.i. volstaan deze basis-onverenigbaarheden. De bedoeling is hierbij niet om een exhaustieve oplijsting te geven van de mogelijke onverenigbaarheden, maar om de belangrijkste link tussen het beheer van een ziekenhuis (en derhalve een mogelijke site voor klinische proeven) en het ethisch comité uitdrukkelijk te verbieden. De verdere onverenigbaarheden of belangenconflicten, o.a. in het kader van universitaire onderzoeksinstituten en de farmaceutische industrie, dienen te worden ondervangen door het systeem voor de registratie en het beheer van belangenconflicten (zie art. 6, § 3, lid 2, 2° Voorontwerp) teneinde de in art. 9, § 1 Verordening voorziene onafhankelijkheid te waarborgen.”

De Raad van State kan dat standpunt niet bijtreden. Mede om de in opmerking 3.2.1 weergegeven redenen moeten op zijn minst nog een aantal andere van de in artikel 9, lid 1, van de verordening vermelde hoedanigheden en situaties door middel van onverenigbaarheden worden ondervangen. Daar komt nog bij dat het uitsluitend viseren van functies in ziekenhuizen op het stuk van onverenigbaarheden moeilijk in overeenstemming kan worden gebracht met het gelijkheidsbeginsel.

3.2.3. Overeenkomstig artikel 6, § 1, van het ontwerp hebben de ethische comités als opdracht om, in overleg met het FAGG en volgens de “modaliteiten” bedoeld in deze wet (lees: de nadere bepalingen van deze wet), de ethische toetsing uit te voeren zoals bedoeld in artikel 4, tweede lid, van de verordening. Op de vraag of de vermelding “in overleg met het FAGG” niet problematisch is in het licht van de vereisten vermeld in artikel 9, lid 1, van de verordening en van het specifieke vereiste van onafhankelijkheid van de ethische comités, vervat in artikel 2, lid 2, 11, van de verordening en of die vermelding niet beter wordt weggelaten, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Het ethisch comité is een volstrekt onafhankelijk orgaan, en derhalve ook onafhankelijk t.o.v. de overheid. Zij is, voor het uitvaardigen van haar advies, niet verplicht om enig overleg met het FAGG te voeren. Evenwel wordt er per lidstaat slechts één advies uitgevaardigd, m.n. het geconsolideerd advies (Zie art. 15 e.v. Voorontwerp). Dit wordt door het FAGG, als nationaal contactpunt, opgesteld en geconsolideerd (zie

⁹ Zie artikel 6, § 2, vierde lid (zie daarover ook opmerking 3.2.2), en artikel 7, derde lid, van het ontwerp.

¹⁰ Zie artikel 9, § 4, van het ontwerp.

art. 17 Voorontwerp). Gezien dit op praktisch niveau kan worden gestroomlijnd en teneinde de termijnen te respecteren, wordt de mogelijkheid van een overleg voorzien.

Het is echter niet de bedoeling dat het ethisch comité enkel na ruggenspraak met het FAGG een advies zou kunnen uitvaardigen. In die zin geeft de zinssnede in overleg met het FAGG een verkeerde indruk. Wij volgen dan ook uw advies dat deze beter zou worden weggelaten. Voor wat betreft uw bemerking over de voorziene taakverdeling: praktisch gezien is het de bedoeling dat het FAGG en het ethisch comité afzonderlijk en onafhankelijk van elkaar een advies uitwerken, dat door het FAGG zal worden geconsolideerd. Indien één van beide actoren (FAGG of EC) een negatief advies zou uitbrengen, leidt dit in principe tot een negatief geconsolideerd advies. Brengt één van beiden een positief advies 'onder voorwaarden' uit, dan leidt tot een geconsolideerd positief advies 'onder voorwaarden'. M.a.w.: het 'strengste' advies bepaalt de teneur van het geconsolideerde advies."

De woorden "in overleg met het FAGG en" moeten dan ook worden weggelaten uit artikel 6, § 1, van het ontwerp.

3.3. Het in artikel 11, § 2, tweede lid, van het ontwerp vervatte vereiste dat de opdrachtgever of een wettelijke vertegenwoordiger van de opdrachtgever in de Europese Unie gevestigd moet zijn, vormt een overname van het beginsel vervat in artikel 74, lid 1, van de verordening. Er wordt met andere woorden voor gekozen om geen gebruik te maken van de mogelijkheden die artikel 74, leden 2 en 3, van de verordening bieden, zoals ook wordt vermeld in de memorie van toelichting en uitdrukkelijk wordt bevestigd door de gemachtigde. Er rijzen geen juridische bezwaren tegen deze beleidskeuze, maar ze kan beter uitdrukkelijk worden verwoord door artikel 11, § 2, tweede lid, van het ontwerp te laten aanvangen met de woorden "Overeenkomstig artikel 74, lid 1, van de Verordening, (...)", aangezien de beleidskeuze neerkomt op de parafrasering van een verordeningsbepaling.

3.4. De gemachtigde beaamde dat in artikel 12, § 2, van het ontwerp enkel moet worden verwezen naar artikel 5, leden 3 tot 6, van de verordening en dus niet naar artikel 5, lid 2, van de verordening, aangezien dat lid niet handelt over de validering. Zie in dat verband overigens ook opmerking 6.

3.5. De gemachtigde bevestigde eveneens dat in artikel 34 van het ontwerp moet worden verwezen naar artikel 19, lid 2, *tweede* en derde lid, en artikel 23, lid 2, *tweede en derde lid*, van de verordening.

3.6. Bij artikel 35, § 1, van het ontwerp wordt de Koning gemachtigd om de scholing, de opleiding en de ervaring te bepalen die noodzakelijk zijn voor de onderzoeker om zijn taken te verrichten. Deze bepaling staat echter op gespannen voet met artikel 49 van de verordening, dat inhoudt dat de onderzoeker een arts moet zijn, zoals gedefinieerd in het nationale recht, dan wel een persoon die een beroep uitoefent dat in de betrokken lidstaat als kwalificatie voor een onderzoeker is erkend op grond van de vereiste wetenschappelijke kennis en ervaring in de patiëntenzorg. Daaruit kan men niet afleiden dat andere voorwaarden inzake scholing, opleiding en ervaring kunnen worden opgelegd. De gemachtigde verklaarde in dat verband het volgende:

"Er dient te worden vermeden dat een arts, met een Europees (doch niet-Belgisch) diploma in de geneeskunde, niet in staat zou zijn om in België proeven te verrichten, ook zou moeten voldoen aan alle voorwaarden om daadwerkelijk de geneeskunde te

beoefenen in België. Evenwel stellen we vast dat de tekst, zoals deze in het voorontwerp werd opgenomen, niet overeenkomt met de bedoeling van de auteur en (...) niet in overeenstemming is met de Verordening. Wij stellen derhalve volgende wijziging voor:

‘Art. 35. Onverminderd artikel 49 van de Verordening moet de onderzoeker gemachtigd zijn om de geneeskunde uit te oefenen in een lidstaat van de Unie.

Art. 35. Sans préjudice de l'article 49 du Règlement, l'investigateur doit être habilité à pratiquer la médecine dans un État membre de l'Union.’”

Dit voorstel kan worden bijgetreden in zoverre de zo-even geschetste delegatie aan de Koning alvast wordt weggelaten. Het zou evenwel preciezer zijn om te bepalen dat, overeenkomstig (niet: onverminderd) artikel 49 van de verordening, de onderzoeker een arts is als bedoeld bij de wet ‘betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen’, gecoördineerd op 10 mei 2015.¹¹

Voorts beaamde de gemachtigde dat in de memorie van toelichting de laatste alinea van de toelichting bij artikel 35 van het ontwerp moet worden weggelaten, gelet op de zo-even beschreven tekstaanpassing.

3.7. Artikel 36 van het ontwerp schrijft voor dat de Koning de specifieke voorwaarden kan bepalen in termen van geschiktheid van de klinische proeflocaties, aangepast aan de aard en het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek en met inbegrip van een beschrijving van de geschiktheid van de faciliteiten, de apparatuur en het personeel. Artikel 50 van de verordening bepaalt enkel dat de faciliteiten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd, geschikt moeten zijn voor de uitvoering van de klinische proef, overeenkomstig de voorschriften van deze verordening, zonder dat enige andere bevoegdheid aan de lidstaten wordt verleend om voorwaarden te stellen betreffende de geschiktheid van de proeflocaties. De vraag rijst bijgevolg of de ontworpen bepaling wel verenigbaar is met de verordening. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“De geschiktheid van de klinische proeflocaties wordt op zich niet geregeld (en dus niet geharmoniseerd) door de Verordening. Volksgezondheid is een gedeelde bevoegdheid, wat niet op Europees niveau geregeld wordt blijft derhalve nationaal. De Verordening spitst zich toe op de toelating van klinische proeven en de evaluatie ervan. Daarbij is, op niveau van de Verordening, dan ook enkel bepaald dat de centra ‘geschikt’ moeten zijn om de proeven uit te voeren, in overeenstemming met de Verordening. Derhalve is deze ‘geschiktheid’ nog te interpreteren en niet geharmoniseerd, de Verordening spreekt zich hierover niet uit. O.i. is het derhalve mogelijk om, op nationaal niveau, de centra verder te reguleren.”

De Raad van State koestert toch twijfels bij deze zienswijze. In zoverre een verordeningsbepaling op algemene wijze een dergelijke geschiktheidsvoorwaarde bevat, zonder dat aan de lidstaten ter zake een regelingsbevoegdheid wordt gelaten (anders dan voor verscheidene andere verordeningsbepalingen), kan toch worden voorgehouden dat dit de enige voorwaarde is die aan de betrokken klinische proeflocaties kan worden opgelegd. Het lijkt dan ook raadzaam om ook deze ontworpen bepaling voor te leggen aan de Europese Commissie,

¹¹ Hoofdstuk 9 van deze gecoördineerde wet bevat ook een regeling inzake de erkenning van beroepskwalificaties van onderdanen van andere EU-lidstaten, zodat gewaarborgd is dat ook artsen die hun diploma in een andere lidstaat behaalden, in België als onderzoeker werkzaam kunnen zijn.

zodat die zich kan uitspreken over de verenigbaarheid ervan met de verordening (zie ook de opmerkingen 3.1.2 en 3.1.3).

Alvast kan in de memorie van toelichting de verwijzing naar de gedelegeerde handelingen van de Europese Commissie beter worden weggelaten, aangezien de verordening op dit punt geen bevoegdheid toekent om gedelegeerde handelingen vast te stellen.

3.8.1. Om te vermijden dat de indruk ontstaat dat de erin vermelde vergunningsplicht van internrechtelijke oorsprong is, wordt artikel 38, eerste lid, van het ontwerp beter als volgt gesteld:

“De vergunning voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek, bedoeld in artikel 61 van de Verordening, wordt verleend door de Minister of zijn afgevaardigde.”

3.8.2. Bij artikel 38, tweede lid, van het ontwerp wordt de Koning gemachtigd om de “modaliteiten” (lees: nadere regels) vast te leggen betreffende de gevallen waarin de vergunning voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek vereist is, de voorwaarden en “modaliteiten” (lees: nadere regels) waaraan moet worden voldaan om deze vergunning te verwerven alsook de “modaliteiten” (lees: nadere regels) waaraan een vergunninghouder moet voldoen. Hij wordt eveneens gemachtigd om de na te leven beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek vast te leggen. Het is echter zeer de vraag of artikel 61 van de verordening, waarin de vergunning voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek reeds op omstandige wijze wordt geregeld, wel de ruimte biedt voor het vaststellen van dergelijke maatregelen door de lidstaten.

Enkel in zoverre deze delegatie betrekking heeft op de procedure voor het verlenen van de vergunning, lijkt een nadere uitvoering van de verordening, mede in het licht van hetgeen verder wordt uiteengezet in opmerking 3.8.3, wenselijk te zijn. De gemachtigde formuleerde het volgende tekstvoorstel voor artikel 38, tweede lid, van het ontwerp:

“Le Roi fixe la procédure relative à l’obtention des autorisations de fabrication et d’importation.”

Met dat voorstel kan worden ingestemd, al moet daarbij ook worden aangestipt dat indien het de bedoeling is om aan het FAGG bepaalde taken toe te vertrouwen in deze vergunningsprocedure, dit in de ontworpen bepaling moet worden vermeld, aangezien het FAGG een openbare instelling met rechtspersoonlijkheid is.

3.8.3. Artikel 61, lid 4, van de verordening bepaalt dat “[d]e artikelen 42 tot en met 45, onder e), alsmede artikel 46 (lees: artikelen 42 tot 45, alsmede artikel 46, onder e))¹², van Richtlijn 2001/83/EG (...) van overeenkomstige toepassing [zijn] op de [vergunning voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek]”.

Ook al is deze verordeningsbepaling uit zichzelf werkzaam en toepasbaar, toch is het raadzaam, ter wille van de rechtszekerheid en de transparantie in de rechtsorde, om in

¹² De gemachtigde bevestigde dat de Nederlandse versie van de verordening een verkeerde verwijzing bevat en gelezen moet worden op de hiervoor aangegeven wijze.

artikel 38 van het ontwerp of in het koninklijk besluit ter uitvoering van het voormelde artikel 38, tweede lid, van het ontwerp, te verwijzen naar de bepalingen waarmee deze richtlijnbepalingen zijn omgezet in het Belgische recht, zodat de lezer van de ontworpen regeling niet zelf moet opzoeken om welke rechtsregels het gaat. Op de vraag met welke internrechtelijke omzettingen deze richtlijnbepalingen overeenstemmen, verstrekte de gemachtigde het volgende overzicht:

“- Article 42 de la directive => article 12*bis*, al. 10 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

- Article 43 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 76 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Article 44 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 77 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Article 45 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 78 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Article 46, e) de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 79, al. 1^{er}, 6) de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.”

De gemachtigde betoogde evenwel dat beter niet naar deze omzettingen wordt verwezen:

“Il pourrait effectivement être fait référence à ces articles de la loi et de l'arrêté royal. Nous trouvons cependant cela plus clair de reprendre directement ces exigences dans le futur arrêté royal qui exécutera la loi, comme cela est le cas pour la législation actuelle au chapitre VIII. Autorisation de fabrication ou d'importation de 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.”

De Raad van State kan zich bij deze zienswijze aansluiten. Het is effectief mogelijk en vanuit het oogpunt van transparantie beter om een nieuwe omzetting van de vermelde richtlijnbepalingen uit te werken in artikel 38 van het ontwerp of in het koninklijk besluit ter uitvoering van het voormelde artikel 38, tweede lid, van het ontwerp. De stellers van het ontwerp zullen moeten nagaan of al deze omzettingen effectief kunnen worden uitgevaardigd ter uitvoering van de voormelde ontworpen bepaling. Indien dat niet het geval is, moeten sommige elementen ervan in artikel 38 van het ontwerp worden opgenomen of moet de delegatie aan de Koning worden aangevuld.

3.8.4. In de memorie van toelichting wordt in de commentaar bij hoofdstuk 8, wat betreft de distributie van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen, verwezen naar artikel 6*ter*, § 3, van de wet van 25 maart 1964 ‘op de geneesmiddelen’ (hierna: de geneesmiddelenwet). De gemachtigde beaamde dat dit op een vergissing berust en dat eigenlijk een verwijzing naar artikel 12*ter* van dezelfde wet wordt bedoeld.

3.8.5. In dezelfde passage in de memorie van toelichting wordt zowel gewag gemaakt van geneesmiddelen voor onderzoek als van auxiliaire geneesmiddelen, terwijl alleen voor geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning wordt vereist door artikel 38 van het ontwerp. Aan de gemachtigde werd gevraagd of de verwijzing naar auxiliaire geneesmiddelen moet worden weggelaten uit de memorie van toelichting (en uit het opschrift van hoofdstuk 8 van het ontwerp), dan wel of die verwijzing moet worden toegevoegd in het ontwerp. In het tweede geval rijst evenwel de vraag naar de verenigbaarheid daarvan met de verordening. De gemachtigde verstrekke het volgende antwoord:

“Il convient de modifier le texte de l'article 38 ainsi que de l'exposé des motifs pour y faire référence aux médicaments auxiliaires également.

- Pour l'article 38, al. 1^{er} : ‘Pour la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires non autorisés et autorisés mais qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché, une autorisation accordée par le Ministre ou son délégué est requise.’.

- Dans l'exposé des motifs : ‘L'article en projet dispose que la fabrication, à savoir la fabrication totale ou partielle, ainsi que les différents processus de division en lots, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la procédure d'insu), et l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires non autorisés et autorisés mais qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché requièrent une autorisation accordée par le Ministre.’.

Il est vrai que le texte du règlement [Chapitre IX - Fabrication et importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires] n'est pas particulièrement clair à cet égard, mais l'on trouve les explications nécessaires dans les considérants 46, 53, 54 et 55.

L'on préfère faire à la fois la référence aux médicaments auxiliaires non autorisés et aux médicaments auxiliaires autorisés qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché pour la clarté du texte. En effet, l'article 65 du règlement reprend sous le ‘titre’ ‘fabrication de médicaments auxiliaires non autorisés’ (pour ce qui concerne la version française) à la fois les médicaments auxiliaires non autorisés et ces médicaments autorisés qui font l'objet d'une modification. Nous considérons donc que la seule référence aux ‘médicaments auxiliaires non autorisés’ dans la loi serait insuffisante ou porterait en tout cas à confusion.

Par ailleurs, l'article 59, § 3 du règlement dispose que ‘Les États membres veillent à ce que les médicaments auxiliaires non autorisés puissent entrer sur leur territoire afin d'être utilisés dans le cadre d'un essai clinique conformément au paragraphe 2’. Or, ces médicaments auxiliaires non autorisés ne peuvent entrer sur le territoire belge qu'à condition de disposer d'une autorisation d'importation.”

Anders dan voor de geneesmiddelen voor onderzoek, wordt er in de verordening geen gewag gemaakt van een vergunningsplicht voor de vervaardiging of voor de invoer van auxiliaire geneesmiddelen, dit terwijl de verordening voor het overige specifiek regelt onder welke voorwaarden zowel de toegelaten als de niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen kunnen worden vervaardigd, ingevoerd en gebruikt (zie de artikelen 59 en 65 van de verordening). In die omstandigheden kan niet worden aangenomen dat een vergunningsplicht voor auxiliaire geneesmiddelen verenigbaar is met de verordening. De conclusie is dat de verwijzing naar de vergunningsplicht voor auxiliaire geneesmiddelen in de memorie van toelichting moet worden weggelaten.

In artikel 38 van het ontwerp of eventueel in een erop volgend artikel in hoofdstuk 8 moeten daarentegen wel bepalingen worden opgenomen ter uitvoering van lid 3 van artikel 59 van de verordening. Die bepaling schrijft immers voor dat de lidstaten erop toezien dat niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen op hun grondgebied mogen worden ingevoerd met het oog op het gebruik ervan in een klinische proef overeenkomstig lid 2 van dat artikel.

3.9. In artikel 44, eerste lid, 2°, van het ontwerp moet de verwijzing naar artikel 38 worden weggelaten. De enige reden waarom deze verwijzing zou moeten worden gehandhaafd, zou de strafbaarstelling zijn van een inbreuk op de vergunningsplicht voor auxiliaire geneesmiddelen, aangezien de overige aspecten die in deze bepaling aan bod kunnen komen (zie de opmerkingen 3.8.1 tot 3.8.5), reeds strafbaar worden gesteld door een verwijzing naar de ermee overeenstemmende verordeningsbepalingen in artikel 44, eerste lid, 1°, van het ontwerp. Zoals reeds in opmerking 3.8.5 is uiteengezet, kan die vergunningsplicht voor auxiliaire geneesmiddelen echter geen doorgang vinden.

3.10. Artikel 47, § 3, tweede lid, van het ontwerp schrijft voor dat het bedrag van de retributies bedoeld in paragraaf 1 van dat artikel kan worden verlaagd voor niet-commerciële opdrachtgevers, zoals gedefinieerd door de Koning en volgens de door hem bepaalde “modaliteiten” (lees: nadere regels). De gemachtigde gaf aan dat met deze ontworpen bepaling onder meer de uitvoering wordt beoogd van artikel 78, lid 4, van de verordening, waarin wordt bepaald dat voor niet-commerciële opdrachtgevers kan worden afgezien van eventuele inspectiekosten.

Op de vraag of in dat geval niet beter zou worden gepreciseerd dat kan worden afgezien van de retributies, veeleer dan dat het bedrag ervan kan worden verlaagd, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“[W]ij (...) zullen (...) opnemen dat de niet-commerciële opdrachtgevers ook kunnen worden vrijgesteld van de desbetreffende retributies.

(...)

Il serait même encore plus clair d'indiquer que les redevances visées au § 1^{er}, 1° à 3° peuvent être réduites et que les redevances visées au § 1^{er}, 4° peuvent être réduites ou nulles.”

Met dit laatste voorstel kan worden ingestemd.

4. Voor sommige bepalingen van de verordening rijst de vraag door welke bepalingen van het ontwerp er uitvoering aan wordt gegeven.

4.1. Lid 3, a), van artikel 30 van de verordening schrijft voor dat geïnformeerde toestemming kan worden verkregen op de vereenvoudigde wijze als bepaald in lid 2 van dat artikel, als onder meer die vereenvoudigde wijze van toestemming niet in strijd is met het nationale recht van de betrokken lidstaat. Op de vraag of het de bedoeling is om die vereenvoudigde wijze van toestemming in België mogelijk te maken, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Een vereenvoudigde wijze van toestemming zoals bedoeld in art. 30, lid 1 Verordening is niet voorzien in het voorontwerp. Wij menen dan ook dat de voorwaarden voorzien in lid 3 niet relevant zijn, behoudens vergissing van onzentwege.”

De verordeningsbepaling is zo opgevat dat ze van toepassing is, tenzij indien de vereenvoudigde wijze om geïnformeerde toestemming te krijgen in strijd is met het nationaal recht. Er moet dan ook een uitdrukkelijke bepaling worden opgenomen in het ontwerp die inhoudt dat de vereenvoudigde wijze om geïnformeerde toestemming te krijgen overeenkomstig artikel 30, leden 2 en 3, van de verordening niet mogelijk is.

4.2. Artikel 31 van de verordening heeft betrekking op de klinische proeven bij wilsonbekwame proefpersonen. Een van de voorwaarden die in dit verband worden opgesomd houdt in dat er wetenschappelijke redenen zijn om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef zal leiden tot enig voordeel voor de populatie waarvoor de betrokken wilsonbekwame proefpersoon representatief is wanneer de klinische proef direct verband houdt met de levensbedreigende of de gezondheid ondermijnende medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt en een dergelijke proef voor de proefpersoon slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de wilsonbekwame proefpersoon. Artikel 31, lid 2, van de verordening bepaalt dat ter zake strengere nationale regels onverlet worden gelaten waarbij het uitvoeren van dergelijke klinische proeven op wilsonbekwame proefpersonen wordt verboden wanneer er geen wetenschappelijke redenen zijn om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef een direct voordeel voor de proefpersoon zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten. Op de vraag of er in België dergelijke strengere nationale regels bestaan, antwoordde de gemachtigde:

“Nee. Zie evenwel art. 10, lid 2 KB 30 juni 2004 dat de onderzoeker verplicht om de Verklaring van Helsinki¹³¹⁴ na te leven (als GCP), en dat naar alle waarschijnlijkheid hernomen zal worden in de nieuwe uitvoeringsbesluiten. Dit wordt tevens opgelegd door Overweging 43 van de Verordening.”

Zie in dat kader paragraaf 28:

‘28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burdens. (Eigen onderlijning).’

¹³ Voetnoot 1 van het citaat: Full text: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

¹⁴ Voetnoot 2 van het citaat: In de huidige Wet 7 mei 2004 wordt de naleving van de *Good Clinical Practices* opgelegd d.m.v. art. 26, § 1 van de wet en het desbetreffende uitvoeringsbesluit, nl. art. 9 e.v. KB 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. Art. 10, lid 2 van het vermelde KB bepaalt ‘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.’.

De door de gemachtigde aangehaalde Verklaring van Helsinki is een tekst met een aantal ethische beginselen inzake medisch onderzoek met mensen, aanvankelijk vastgesteld in 1964 door de algemene vergadering van de *World Medical Association* en sindsdien verscheidene keren herzien. Het gaat echter niet om een bindende rechtsregel die uit zichzelf toepasselijk zijn in het interne Belgische recht. Er wordt weliswaar naar die tekst verwezen in artikel 10, tweede lid, 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’, maar in een advies over een ontwerp van koninklijk besluit dat tot die bepaling heeft geleid, heeft de Raad van State het volgende opgemerkt:

“In een aantal bepalingen wordt verwezen naar internationale documenten, zo in de ontworpen artikelen 2, derde lid, en 20, f) (lees 6°), waarin gerefereerd wordt aan onderdelen van (Volume IV van) de door de Europese Commissie bekendgemaakte ‘Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap’, ‘in de meest recente beschikbare uitgave’, en in het ontworpen artikel 10, tweede lid, dat bepaalt dat de klinische proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de Verklaring van Helsinki betreffende de ethische beginselen voor medisch onderzoek met mensen, vastgesteld door de algemene vergadering van de *World Medical Association* (1996).

De gemachtigde verklaarde hieromtrent het volgende:

‘wat betreft verwijzingen naar de gedetailleerde richtsnoeren: dit zijn in de sector welbekende teksten die trouwens telkens bij opstelling ter consultatie en commentaar staan voor alle belanghebbenden (bepaalde periode) alvorens zij worden aangenomen. Deze richtsnoeren zijn algemeen bekend + evolueren zo regelmatig + zijn zeer omvangrijk dat een continue opname ervan in Belgisch recht onmogelijk zou zijn. Website: [pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/volume 4 of pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm](http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/volume%204) meer specifiek voor geneesmiddelen voor klinische proeven. Deze bevat ook de verklaring van Helsinki die een algemeen bekende tekst is in de sector en die trouwens eigenlijk in de gedetailleerde richtsnoeren hernomen wordt.’

Zo met betrekking tot de ‘Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap’ kan worden gebillikt dat met een verwijzing wordt gewerkt nu het niet om eigenlijke dwingende regels gaat, is dit alleszins niet het geval met betrekking tot de genoemde Verklaring van Helsinki, nu de klinische proeven dwingend overeenkomstig de regels vervat in die verklaring moeten worden uitgevoerd. Die regels dienen dan ook op de geëigende manier in het interne recht te worden omgezet en bekendgemaakt (bijvoorbeeld door middel van een bijlage bij het ontworpen besluit).”¹⁵

De omstandigheid dat deze adviesopmerking destijds niet is gevolgd, doet geen afbreuk aan de geldigheid ervan. Indien de stellers van het ontwerp wensen dat strengere regels gelden dan hetgeen wordt bepaald in artikel 31, lid 1, g), ii), van de verordening, overeenkomstig lid 2 van dat artikel, al dan niet in het verlengde van hetgeen in de Verklaring van Helsinki is opgenomen, moet dit uitdrukkelijk in de ontworpen regeling worden opgenomen met verwijzing naar de voormelde verordeningsbepaling.

¹⁵ Adv.RvS 40.219/3 van 25 april 2006 over een ontwerp dat heeft geleid tot het koninklijk besluit van 18 mei 2006 ‘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’.

Overweging (43) van de verordening, waar de gemachtigde naar verwijst, leidt overigens niet tot een andere conclusie, aangezien daar enkel wordt vermeld dat indien “[b]ij de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van klinische proeven (...) gedetailleerde vragen rijzen over de kwaliteitsnorm die het beste kan worden toegepast”, “voor de toepassing van de voorschriften in deze verordening naar behoren rekening [moet] worden gehouden met de ICH-richtsnoeren inzake goede klinische praktijken,^[16] op voorwaarde dat de Commissie geen andere specifieke richtsnoeren heeft verstrekt en dat die ICH-richtsnoeren verenigbaar zijn met deze verordening”. Daaruit kan niet worden afgeleid dat de relevante passages in die richtsnoeren of in de Verklaring van Helsinki uit zichzelf als strengere regel voorgaan op hetgeen in de verordening wordt bepaald, wel integendeel.

B. Delegaties van verordenende bevoegdheid aan het FAGG

5. Overeenkomstig artikel 17, § 2, van het ontwerp kan het FAGG, “na overleg met het College, de respectieve modellen van rapport vaststellen die gebruikt worden door het FAGG en de ethische comités”. Aan de artikelen 25, § 2, en 31, § 2, van de aan te nemen wet ontleent het FAGG de bevoegdheid om, na overleg met het College, de respectieve modellen van rapport vast te stellen die worden gebruikt door het FAGG en de ethische comités voor de beoordeling van de aanvraag tot latere toevoeging van een betrokken lidstaat en van de aanvraag tot toelating van substantiële wijzigingen van een klinische proef. Over de draagwijdte van deze delegaties van regelgevende bevoegdheid verklaarde de gemachtigde het volgende:

“Dit is een technische delegatie, waarbij enkel de mogelijkheid wordt gecreëerd om zogenaamde ‘templates’ voor het verslag uit te werken. Op zich wordt er geenszins op deze wijze de mogelijkheid gegeven aan het FAGG om bv. te gaan bepalen welke informatie er al dan niet moet worden meegedeeld – dit is reeds in de Verordening en de wet opgenomen. Daarbij bemerken we dat het de Commissie is die templates zal uitwerken. De mogelijkheid voor het FAGG wordt slechts voorzien in zoverre de Commissie niet tijdig de templates uitwerkt, of indien zij niet alle templates die op Belgisch niveau noodzakelijk zijn uitwerkt. Dergelijke templates vergemakkelijken enkel de consolidatie van het advies.”

Indien de ontworpen delegaties aan het FAGG effectief slechts de door de gemachtigde geschetste draagwijdte hebben, rijst er ter zake geen juridisch bezwaar.

In de memorie van toelichting wordt wel ten onrechte vermeld dat de Koning modellen van het beoordelingsrapport kan vastleggen. Die vermelding moet worden aangepast, zoals de gemachtigde beaamde.

¹⁶ Het gaat blijkens dezelfde overweging om ‘een reeks gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken (...), die internationaal erkend zijn als norm voor de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van klinische proeven en die overeenstemmen met de beginselen die zijn neergelegd in de Verklaring van Helsinki van de *World Medical Association*’.

C. Verwijzing naar de verordening

6. De verwijzingen in de Nederlandse tekst van het ontwerp naar de verordening zijn onjuist geformuleerd. In artikel 12, § 1, van het ontwerp wordt bijvoorbeeld verwezen naar “artikel 5, § 1, leden 3 tot 5”, terwijl moet worden geschreven: “artikel 5, lid 1, derde tot vijfde alinea”. Alle verwijzingen in de Nederlandse tekst naar onderdelen van artikelen van de verordening moeten in die zin worden aangepast.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Artikel 1

7. In artikel 1 van het ontwerp moet worden vermeld dat deze wet een aangelegenheid regelt als bedoeld in artikel 74 (niet: 78) van de Grondwet.

Artikel 2

8. In het Nederlandse tekst van artikel 2 van het ontwerp schrijve men, zoals in de Franse tekst, “klinische proeven als bedoeld bij verordening (...)”.

Artikel 6

9. Het eerste lid van artikel 6, § 2, van het ontwerp regelt de samenstelling van de ethische comités, maar bij het tweede lid van die bepaling wordt de Koning gemachtigd om nadere regels te bepalen betreffende de samenstelling. Op de vraag naar de draagwijdte van die machtiging antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Het doel van deze bepaling is meervoudig. Enerzijds is het de bedoeling om, op basis van deze bepaling (samen gelezen met art. 6, § 3, lid 3 Voorontwerp) o.a. een bijzondere bekwaamheid en expertise van de leden te kunnen vereisen, m.b.t. de proeven van fase I, door bv. bijkomende leden te vereisen. Zo bv. zou de aanwezigheid van een vertegenwoordiger van de ‘gezonde vrijwilligers’ kunnen worden vereist, bovenop de gewone samenstelling.

Ook is het de bedoeling om, voor alle ethische comités, bij KB uit te werken welke expertise er verzocht wordt van de leden, welke de vorming van de leden van de ethische comités dient te zijn, e.d.m. Vooral m.b.t. de vertegenwoordiger van de patiënten zou verder kunnen worden uitgewerkt dat het een afgevaardigde van een patiëntenorganisatie betreft, teneinde te vermijden dat een ethisch comité bv. een arts of een psychiater zou aanstellen die het standpunt van de patiënten zou vertegenwoordigen (hetgeen in de praktijk voorkomt).”

Tegen het aanwijzen van bijkomende leden met het oog op het uitbrengen van adviezen over proeven van fase I rijst geen bezwaar wat betreft de verenigbaarheid met de verordening (zie opmerking 3.1.4, wat betreft het vergelijkbare artikel 9, § 1, tweede lid, derde zin, van het ontwerp ten aanzien van het College), maar het zou wel beter zijn om hetgeen

beoogd wordt met de ontworpen delegatie, op zijn minst in de memorie van toelichting te expliciteren.

10. Nog afgezien van hetgeen in opmerking 3.2.2 is uiteengezet aangaande de onverenigbaarheden voor de leden van de ethische comités, moet in de Nederlandse tekst van artikel 6, § 2, vierde lid, vierde streepje (lees: 4°), “hoofd van het verpleegkundig departement” worden geschreven in plaats van “diensthoofd van de verpleegafdeling van een ziekenhuis”, zoals de gemachtigde terecht aanstipte.¹⁷

Dezelfde opmerking geldt voor artikel 9, § 2, 4°, van het ontwerp, waar melding wordt gemaakt van het “hoofd van de verpleegafdeling van een ziekenhuis”.

11. In artikel 6, § 3, eerste lid, van het ontwerp wordt bepaald dat de ethische comités moeten voldoen aan de erkenningsnormen vastgesteld door de Koning. Overeenkomstig het tweede lid betreffen deze normen met name een aantal erin opgesomde thema's. De gemachtigde bevestigde dat een enuntiatieve opsomming wordt beoogd:

“De opsomming is exemplatief [lees: enuntiatief], aangezien de Koning bijkomende erkenningsvoorwaarden kan opleggen, zich o.a. baserend op het vereiste niveau van expertise van de leden (zoals voorzien in art. 6, § 2), enz. Tevens kan de erkenning van de ethische comités gekoppeld worden aan de naleving van de Verordening en de wet, en kan hieraan verdere invulling gegeven worden door de Koning, alwaar dit voorzien is. Verder kan het College, in het kader van haar opdracht, standaardprocedures en kwaliteitscontrolesystemen uitwerken. De medewerking hieraan door de ethische comités kan worden opgelegd als erkenningsnorm.”

Indien de stellers van het ontwerp nu reeds thema's voor ogen hebben die naast de reeds in artikel 6, § 3, tweede lid, van het ontwerp vermelde thema's als erkenningsnorm kunnen worden uitgewerkt, verdient het aanbeveling ook die thema's in de ontworpen bepaling te vermelden.

12. Bij artikel 6, § 4, derde lid, van het ontwerp wordt de Koning gemachtigd om de voorwaarden voor toekenning, weigering, schorsing of intrekking van de erkenning van ethische comités vast te leggen. Op de vraag of daarmee andere voorwaarden worden beoogd dan de erkenningsvoorwaarden bedoeld in artikel 6, § 3, van het ontwerp, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Dit artikel heeft betrekking op de procedurele voorwaarden en modaliteiten voor de toekenning, weigering, schorsing of intrekking van de erkenning. Zo bv. dient de te volgen procedure bij het vaststellen van een inbreuk door een [ethisch comité] te worden uitgewerkt evenals de te volgen procedure voor de schorsing of intrekking van de erkenning van dit ethisch comité. Eveneens kan worden vastgelegd dat (bv.) een initiële erkenning slechts voor één jaar wordt toegekend, i.p.v. de maximale termijn van 4 jaar. Het is niet de bedoeling om naast de erkenningsvoorwaarden voorzien in art. 6, § 3, nog bijkomende inhoudelijke erkenningsvoorwaarden op te leggen via dit artikel. (...)”

¹⁷ Zie immers artikel 23, tweede lid, 1°, van de gecoördineerde wet van 10 juli 2008 ‘op de ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen’.

Artikel 6, § 5, van het ontwerp bevat een machtiging aan de Koning om de erkenningsprocedure van de ethische comités vast te stellen. Op de vraag of niet eveneens moet worden bepaald dat de Koning de procedure voor de schorsing en de intrekking van de erkenning bepaalt, antwoordde de gemachtigde als volgt:

“Wij meenden dat dit vervat was in art. 6, § 4, lid 3 Voorontwerp. Terecht merkt u echter op dat dit verwarrend is. Wij stellen dan ook voor om art. 6, § 4 en § 5 te herschrijven als volgt:

‘§ 4. De erkenning wordt door de Minister verleend voor een hernieuwbare periode van maximaal vier jaar.

De Minister weigert of schorst de erkenning, of trekt deze in indien het Ethisch comité niet aan zijn verplichtingen opgelegd door deze wet of haar uitvoeringsbesluiten, voldoet.

Onverminderd het vorige lid kan de Koning de modaliteiten voor toekenning en weigering van de erkenning, en de voorwaarden en modaliteiten voor schorsing of intrekking van de erkenning vastleggen.

§ 5. De Koning stelt de procedure voor erkenning, schorsing en intrekking van de erkenning vast.

De Koning kan een bijkomende erkenning verplicht stellen voor de evaluatie van klinische proeven van fase 1.

§ 4. L’agrément est accordé par le Ministre pour un délai renouvelable de quatre ans maximum.

Le Ministre refuse l’agrément, suspend l’agrément ou le retire si le Comité d’éthique ne respecte pas ses obligations imposées par la présente loi ou ses arrêtés d’exécution.

Sans préjudice de l’alinéa précédent, le Roi peut fixer les modalités d’octroi et de refus de l’agrément, et les conditions et les modalités de suspension et de retrait de l’agrément.

§ 5. Le Roi fixe la procédure de demande, de suspension et de retrait de l’agrément.

Le Roi peut imposer une agrément supplémentaire pour l’évaluation des essais de phase 1.’

Hierbij wordt tevens toegevoegd dat de bijkomende erkenning betrekking heeft op de evaluatie van proeven van fase I. Het verrichten van proeven van fase I wordt niet aan een bijkomende erkenning onderworpen. De reden hiertoe vloeit voort uit onze eerdere uiteenzetting (...).”

In de door de gemachtigde voorgestelde paragraaf 4 blijft de onduidelijkheid bestaan over de verhouding van de erin vermelde “modaliteiten” (lees: voorwaarden of regels) tot de erkenningsnormen waarvan gewag wordt gemaakt in artikel 6, § 3, van het ontwerp. Die onduidelijkheid moet worden weggewerkt. Indien het, zoals de gemachtigde laat uitschijnen, enkel de bedoeling is om procedurele voorwaarden en regels uit te werken voor de toekenning, weigering, schorsing of intrekking van de erkenning, kan worden volstaan met een delegatie aan de Koning om de procedure te bepalen voor de erkenning, de schorsing van de erkenning en de intrekking van de erkenning en kan paragraaf 4, derde lid, bijgevolg worden weggelaten.

Artikel 9

13. De vraag of in artikel 9 van het ontwerp niet moet worden bepaald uit hoeveel leden het College bestaat en wat hun hoedanigheid moet zijn, werd door de gemachtigde als volgt beantwoord:

“De rol van het College is deels adviserend, deels technisch-ondersteunend. Het benodigde aantal personen zal derhalve variëren doorheen de ‘levensduur’ van het College. Daar waar er o.a. bij de opstart van het systeem veel personen zullen worden geconsulteerd voor de uitwerking van SOPs, kwaliteitssystemen, e.d.m., zal er tijdens een later stadium slechts een kerngroep actief blijven. De ‘kerngroep’ van het College zal de andere taken, m.n. de toewijzing van de protocollen aan de ethische comités, verder vervullen.

Op dit ogenblik is het nog niet duidelijk hoeveel leden er noodzakelijk zijn om het College op een correcte en efficiënte wijze te laten werken. Om die reden werd er geen minimum aantal leden voorzien – dit wordt overgelaten aan de Koning. Voor wat betreft hun hoedanigheid wordt enkel bepaald dat het orgaan onafhankelijk optreedt (...).”

Overeenkomstig artikel 9, § 1, derde lid, van het ontwerp bepaalt de Koning de nadere regelen voor de toepassing van dit artikel en bepaalt hij inzonderheid de vereiste ervaring van de leden hetzij met kwaliteitsbeheer, hetzij met klinisch onderzoek. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“Hieromtrent wordt o.a. de expertise van de leden van het College, de samenstelling van het College en de werking van het College bedoeld, in zoverre het niet volstaat dat zulks op intern niveau van het College wordt geregeld. Onder andere kunnen verdere waarborgen worden ingewerkt ter bescherming van de onafhankelijkheid van het College.”

Met het oog op de door de verordening vereiste onafhankelijkheid van het College (zie opmerking 3.2.1), zou het verkieslijk zijn om in de ontworpen bepaling ook criteria vast te leggen waarmee de minister rekening moet houden bij het benoemen van de leden.

14. Overeenkomstig artikel 9, § 2, 6°, van het ontwerp is de hoedanigheid van lid van het College onverenigbaar met de hoedanigheid van personeelslid van het FAGG. Op de vraag of daar ook niet het personeel van de FOD Volksgezondheid aan moet worden toegevoegd, antwoordde de gemachtigde:

“Dit is onmogelijk, aangezien een belangrijk deel van de taken binnen het College zullen worden uitgevoerd door personeel van (of ter beschikking gesteld door) de FOD Volksgezondheid. Er dient echter voor deze personeelsleden te worden voorzien dat zij onafhankelijk van de FOD Volksgezondheid opereren. Evenwel dienen we te bemerken dat er ook geen principieel belangenconflict is tussen deze hoedanigheden. De FOD Volksgezondheid spreekt zich immers, in het nieuwe stelsel, niet uit over de aanvraag van een opdrachtgever, daar waar het FAGG dit wel doet.”

Op de vraag waarom het College bij de FOD Volksgezondheid wordt opgericht en niet bij het FAGG, verklaarde de gemachtigde eerder evenwel het volgende:

“Het College wordt opgericht in de schoot van de FOD Volksgezondheid, als onafhankelijk orgaan. Hoewel de medewerkers van het College tewerkgesteld worden door de FOD Volksgezondheid, opereren zij op een onafhankelijke wijze. Teneinde iedere ‘link’ tussen het FAGG en het College, die beide delen van het advies aanleveren, te vermijden, werd het College bij de FOD opgericht. Daarenboven is het FAGG het bevoegde agentschap voor de goedkeuring voor klinische proeven (als National Contact Point in de zin van de Verordening) net de organisatie waarvan het College en de [ethische comités] onafhankelijk dienen te zijn – elke schijn van afhankelijkheid dient te worden vermeden.”

De Raad van State ziet niet goed in hoe het uitgangspunt van de inrichting van het College als een onafhankelijk orgaan spoort met het beroep dat wordt gedaan op medewerkers van de FOD Volksgezondheid waarvan wordt voorgehouden dat zij onafhankelijk van de FOD Volksgezondheid opereren. De vraag rijst dan ook of het College niet veeleer moet worden samengesteld uit externe deskundigen, die eventueel kunnen worden bijgestaan of ondersteund door medewerkers van de FOD Volksgezondheid, maar waarbij alleen die externe deskundigen de beslissingsbevoegdheid hebben. Die wijze van inrichting is overigens al ten dele terug te vinden in artikel 9, § 6, tweede lid, van het ontwerp.

15. Artikel 9, § 3, eerste lid, 1°, van het ontwerp schrijft voor dat het College onder meer als opdracht heeft “de communicatie met de [e]thische comités als uniek contactpunt van het FAGG”. Op de vraag hoe die rol als “uniek contactpunt” precies moet worden gezien, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Het College is het unieke aanspreekpunt voor het FAGG. Het College wijst een [ethisch comité] aan, verstrekt alle benodigde info aan het [ethisch comité] en ontvangt het advies van het [ethisch comité], teneinde dit over te maken aan het FAGG. Het College is derhalve de eerste schakel in de keten, voor wat betreft het ethisch gedeelte van het advies. Het College garandeert derhalve dat (op onafhankelijke wijze) een onafhankelijk en kwalitatief hoogstaand ethisch comité wordt aangewezen om het protocol te evalueren. Er is derhalve sprake van het ‘unieke contactpunt’ om te vermijden dat het FAGG zelf op zoek zou moeten gaan naar het bevoegde ethische comité. Het FAGG kan zich tot het College richten, dat alle communicatie tussen het FAGG en het ethisch comité regelt. Het FAGG kan evenwel rechtstreekse contacten hebben met de ethische comités, dit artikel is hiertoe geen hinderpaal. Het College wordt slechts aangewezen als ‘single point of contact’. Dit betekent echter geenszins dat het College namens het FAGG zou optreden.”

Indien het de bedoeling is dat het FAGG enkel via het College contact kan hebben met de ethische comités, zoals de gemachtigde lijkt voor te houden, zou dat duidelijker tot uiting moeten worden gebracht in het ontwerp.

16. De gemachtigde beaamde dat in artikel 9 § 3, eerste lid, 2°, van het ontwerp ook melding moet worden gemaakt van de opdracht die het College heeft in het kader van het willig beroep bedoeld in artikel 48 van het ontwerp, namelijk het aanwijzen van een ethisch comité dat een met redenen omkleed advies geeft aan de minister.

Artikel 10

17. In artikel 10 van het ontwerp moet worden verwezen naar artikel 2, *lid* 2, 20 (niet: artikel 2, 20°), van de verordening.

Artikel 16

18. Zoals de gemachtigde zelf te kennen heeft gegeven (zie opmerking 3.1.1), moet in de memorie van toelichting de vermelding worden weggelaten van de hypothese dat België wordt aangewezen als rapporterende lidstaat.

Artikel 18

19. De gemachtigde beaamde dat het logischer zou zijn om het huidige artikel 18, 3°, van het ontwerp vooraan te plaatsen in de opsomming.

Artikel 26

20. In de Nederlandse tekst van artikel 26 van het ontwerp schrijve men in het eerste lid “beslist over” (niet: “beslist”) en in het vierde lid “informeert” (niet: “informeer”).

Artikel 37

21. De vraag rijst wat wordt bedoeld met de datum van inwerkingtreding waarvan gewag wordt gemaakt in artikel 37 van het ontwerp, dat handelt over de accreditatie van de centra van fase I. De gemachtigde antwoordde wat volgt:

“L’on vise la date d’entrée en vigueur du système d’accréditation lui-même, et non de l’article 37. Par ailleurs, ce n’est pas parce que l’article 37 serait en vigueur que le système d’accréditation le serait déjà puisqu’il demande des mesures d’exécution prises par le Roi. L’on reprend dans cette nouvelle loi l’article 26/1 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.”

Onder voorbehoud van opmerking 3.1.3 schrijve men beter dat de Koning de datum bepaalt vanaf wanneer het accreditatiesysteem wordt toegepast.

Artikel 40

22. In artikel 40, § 1, van het ontwerp kan volledigheidshalve beter worden vermeld dat het gaat om de buitenverpakking en de primaire verpakking *van niet-toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen* (zie ook de artikelen 66 en 69 van de verordening).

Artikel 42

23. Bij de opsomming in artikel 42, § 1, eerste lid, van het ontwerp van de rechtsregels waarvoor het toezicht op de toepassing ervan wordt opgedragen aan bepaalde personeelsleden van het FAGG, moeten ook de uitvoeringshandelingen en de gedelegeerde handelingen van de Europese Commissie ter uitvoering van de verordening worden vermeld.

Artikel 43

24. Overeenkomstig artikel 43, § 4, van het ontwerp kan de Koning richtsnoeren bepalen die gevolgd worden bij het uitvoeren van de inspecties. Indien het enkel de bedoeling zou zijn om een aantal beginselen op louter vrijblijvende wijze te formuleren, kan beter van de ontworpen bepaling worden afgezien. Indien het daarentegen de bedoeling is om regels uit te vaardigen die bindend zijn voor de betrokken inspecteurs, moeten die bij een formele rechtsregel, zoals een koninklijk besluit, worden uitgevaardigd en niet door middel van “richtsnoeren”.

Overigens rijst de vraag hoe dergelijke richtsnoeren of rechtsregels zich zullen verhouden tot de door de Europese Commissie overeenkomstig artikel 78, lid 7, van de verordening vast te stellen uitvoeringshandelingen over de nadere regeling van de inspectieprocedures. Ze kunnen in elk geval niet ingaan tegen die uitvoeringshandelingen.

Artikel 45

25. In artikel 45, § 1, 2°, van het ontwerp wordt onder meer gewag gemaakt van een “beroepsbeoefenaar”. De gemachtigde was het ermee eens dat met het oog op een meer precieze formulering van deze ontworpen strafbepaling beter kan worden geschreven: “beoefenaar van een gezondheidszorgberoep als bedoeld bij de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015”.

26. Artikel 45, § 1, 4°, van het ontwerp heeft betrekking op inbreuken die werden begaan in het kader van een “criminele organisatie”. De gemachtigde verklaarde dat de term ontleend is aan artikel 13, e, van het verdrag van de Raad van Europa ‘over de namaak van medische producten en soortgelijke misdrijven die een bedreiging vormen voor de volksgezondheid’, gedaan te Moskou op 28 oktober 2011 (Medicrime-verdrag).

Dat neemt evenwel niet weg dat het beter is om uitdrukkelijk te verwijzen naar artikel 324bis van het Strafwetboek, waar de term “criminele organisatie” wordt gedefinieerd. Indien toch een andere invulling van deze term zou worden beoogd, moet die in de ontworpen bepaling worden uitgewerkt, maar dan ook beter met een andere benaming.

27. De gemachtigde bevestigde dat in artikel 45, §§ 6 en 7, van het ontwerp niet alleen moet worden verwezen naar de straffen vermeld in de paragrafen 1 en 2 van dit artikel, maar ook naar de straffen bedoeld in artikel 44 van het ontwerp.

Artikel 46

28. In artikel 46 van het ontwerp wordt verwezen naar artikel 17, §§ 1, 2, 3, 5 en 8, van de geneesmiddelenwet. De gemachtigde beaamde dat ook paragraaf 4 aan die opsomming moet worden toegevoegd.

Artikel 47

29. Artikel 47, § 1, 4°, van het ontwerp voorziet in een retributie voor de inspectieactiviteiten betreffende het toezicht op de naleving van de verordening, de aan te nemen wet, de goede klinische praktijken en de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen.

Opdat een heffing kan worden gekwalificeerd als een retributie – en niet als een belasting – zodat het bepalen van het bedrag ervan aan de Koning kan worden gedelegeerd, is vereist dat het gaat om de vergoeding van een dienst die de overheid presteert ten voordele van de heffingsplichtige individueel beschouwd en dat die heffing een louter vergoedend karakter heeft, zodat er een redelijke verhouding moet bestaan tussen de kostprijs of de waarde van de verstrekte dienst en het bedrag dat de heffingsplichtige verschuldigd is.¹⁸

Op de vraag hoe de betrokken inspectieactiviteiten beschouwd kunnen worden als een dienst ten voordele van de heffingsplichtige individueel beschouwd, antwoordde de gemachtigde:

“Les activités d’inspection sont la préparation de l’inspection, l’exécution de l’inspection la remise d’un rapport d’inspection etc. Donc grâce à l’Inspection, et plus particulièrement le rapport, celui qui paie la rétribution sait si les activités inspectées respecte oui ou non les législations en vigueur.”

Verplichte bijdragen voor het uitvoeren van inspecties op zich, louter in het kader van de klassieke handhavingstaken van de overheid, kunnen niet worden beschouwd als een dienst ten voordele van de heffingsplichtige individueel beschouwd. Dat zou eventueel anders kunnen zijn indien die inspecties bijvoorbeeld leiden tot het toekennen van een certificaat dat ervan doet blijken dat de betrokkene handelt conform de regels.¹⁹ Dat is hier echter niet het geval. Tenzij de ontworpen regeling in de aangegeven zin wordt aangepast, gaat het om een belasting en moet bijgevolg het bedrag ervan in de ontworpen regeling zelf worden bepaald.

30. In artikel 47, § 4, van het ontwerp kan beter worden bepaald dat de erin vermelde verdeelsleutel door de Koning wordt bepaald, zoals de gemachtigde bevestigde.

31. Op grond van artikel 47, § 5, van het ontwerp kan de Koning ten laste van de opdrachtgever van een klinische proef, andere bijdragen instellen dan die bedoeld in paragraaf 1

¹⁸ GwH 10 juli 2014, nr. 104/2014, B.3.

¹⁹ Zie adv.RvS 51.331/3 van 22 mei 2012 over een ontwerp dat heeft geleid tot het koninklijk besluit van 16 juli 2012 ‘tot wijziging van het koninklijk besluit van 20 juli 1993 tot vaststelling van het bedrag van de bijdragen bedoeld in artikel 13bis van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen’.

van dat artikel, voor de uitvoering van de in de verordening, in deze wet en in de besluiten genomen ter uitvoering ervan bedoelde opdrachten van het FAGG, waarvan hij het bedrag en de regels bepaalt. In de memorie van toelichting wordt voorgehouden dat deze bijdragen beschouwd moeten worden als retributies. Op de vraag hoe dit op een dergelijke algemene wijze kan worden verantwoord, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Naar onze mening betreft het in deze wel degelijk retributies, aangezien het gaat om vergoedingen voor taken die wel degelijk hun grondslag vinden in de Verordening of de wet. Wanneer een retributie wordt vastgesteld, moet de bepaling in kwestie (in dit geval art. 47, § 5) samen gelezen worden met art. 13, § 2 van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

Deze nieuwe wet zal immers behoren tot de bevoegdheid van het FAGG. Voor elke retributie die aldus betrekking heeft op de bevoegdheden of taken van het FAGG dient derhalve, door samenlezing met art. 13, § 2 van de wet van 20 juli 2006, men advies te verzoeken aan het Doorzichtigheidscomité en dient de retributie per KB bij Ministerraad te worden opgelegd. Zodoende worden de nodige garanties ingebouwd om te verzekeren dat het gaat om een vergoeding van een dienst die de overheid presteert ten voordele van een heffingsplichtige, individueel beschouwd en dat er derhalve een verhouding is tussen de kostprijs en het verschuldigde bedrag.”

De Raad van State kan zich in de huidige omstandigheden geen beeld vormen van de beoogde bijdragen om te kunnen uitmaken of ze werkelijk beschouwd kunnen worden als retributies. In elk geval moeten ook in de hypothese van een retributie de gevallen waarin ze is verschuldigd, bij wet worden bepaald. De omschrijving in de thans ontworpen bepaling is te algemeen en moet worden gepreciseerd.

Voorts beaamde de gemachtigde dat de vermelding van “de regels” beter wordt vervangen door een meer specifieke omschrijving, zoals bijvoorbeeld “de nadere regels inzake de betaling”.

32. In artikel 47, § 6, van het ontwerp moet worden gepreciseerd welk indexcijfer men bedoelt.

Artikel 50

33. De wijziging vervat in artikel 50 van het ontwerp zou tot gevolg hebben dat de datum van de aan te nemen wet niet wordt vermeld. Die datum moet dan ook worden opgenomen, voorlopig door de vermelding “...”.

Deze opmerking geldt ook voor de artikelen 51, 52 en 55 van het ontwerp.

Artikel 54

34. Artikel 54 van het ontwerp strekt tot de opheffing van de artikelen 26/1 en 30, § 9/1, van de wet van 7 mei 2004 ‘inzake experimenten op de menselijke persoon’. Op de vraag waarom alleen deze bepalingen worden opgeheven en of de aanpassingen van die wet niet ruimer moeten

worden opgevat, gezien de toepasselijkheid van die wet op klinische proeven die onder het toepassingsgebied van de verordening vallen, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Enkel de bepalingen m.b.t. de accreditatie worden opgeheven, op dit moment. Deze wordt immers overgenomen in het Voorontwerp en er moet worden vermeden dat er een dubbele grondslag voor de accreditatie bestaat.

De wet van 7 mei 2004 dient aan een afzonderlijke herwerking te [worden] onderworpen, aangezien deze, zoals u terecht bemerkt, overlapt met de Verordening. Evenwel is het onmogelijk om de Wet van 7 mei 2004 voortijdig op te heffen. De reden hiertoe is meervoudig. Vooreerst is er een periode waarin de Verordening nog niet van toepassing is, m.n. tot op het ogenblik dat het EU portaal gevalideerd wordt (zie art. 99, lid 2 juncto art. 82, lid 3 Verordening).

Daarnaast is er sprake van een transitieperiode, waarin de opdrachtgever de keuze heeft tussen het systeem onder de Richtlijn 2001/20/EG (en dus de Wet van 7 mei 2004) en het systeem van de Verordening, zoals uiteengezet in art. 98 Verordening:

‘1. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, blijft Richtlijn 2001/20/EG tot drie jaar na de in artikel 96, tweede alinea, van deze verordening bedoelde datum van toepassing op een klinische proef, indien het verzoek om toelating voor die klinische proef krachtens die richtlijn vóór die datum is ingediend.

2. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, mag overeenkomstig de artikelen 6, 7 en 9 van Richtlijn 2001/20/EG met een klinische proef worden aangevangen wanneer het verzoek om toelating van die klinische proef is ingediend tussen 6 en 18 maanden na de datum van bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, bedoelde kennisgeving of indien de bekendmaking van die kennisgeving eerder plaatsvindt dan 28 november 2015, indien dat verzoek tussen 28 mei 2016 en 28 mei 2017 is ingediend. Op die klinische proef blijft die richtlijn tot 42 maanden na de datum van bekendmaking van de kennisgeving bedoeld in artikel 82, lid 3 van deze verordening, of indien de bekendmaking eerder plaatsvindt dan 28 november 2015 tot 28 mei 2019 van toepassing.’

Wij zijn het evenwel [ermee] eens dat zulks een onzekere situatie uitmaakt, dewelke wij liever zouden vermijden. Wij vragen ons derhalve af of het haalbaar is, met oog op de rechtszekerheid en de duidelijkheid van de wet, om art. 54 aan te vullen met een nieuwe § 1, zodat het artikel als volgt wordt uitgeschreven:

‘Art. 54, § 1. De wet van 7 mei 2004 wordt opgeheven, voor wat betreft klinische proeven zoals gedefinieerd in artikel 2, § 2, 2. en 3. van de Verordening.

De in het eerste lid vermelde wet blijft evenwel van kracht voor de in art. 98 van de Verordening voorziene gevallen.

§ 2. In de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon worden opgeheven:

1° artikel 26/1 ingevoegd bij de wet van 26 december 2015;

2° artikel 30, § 9/1, ingevoegd bij dezelfde wet.

Art. 54, § 1^{er}. La loi du 7 mai 2004 est abrogée pour ce qui concerne les essais cliniques, comme définis à l'article 2, § 2, 2. et 3. du Règlement.

La loi visée par l'alinéa 1^{er} reste cependant d'application pour les cas prévus à l'article 98 du Règlement.

§ 2. Dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, les articles suivants sont abrogés :

1° l'article 26/1, inséré par la loi du 26 décembre 2015 ;

2° l'article 30, § 9/1, inséré par la même loi.”

Op de vraag of er proeven zijn waarbij geneesmiddelen voor onderzoek aan proefpersonen worden toegediend die toch niet onder het toepassingsgebied van de verordening vallen en uit welke bepalingen van de verordening en de wet van 7 mei 2004 dit blijkt, antwoordde de gemachtigde wat volgt:

“Ja, klinische proeven zonder interventie (in de Verordening omschreven als ‘studies zonder interventie’ – zie art. 2, § 2, 4. van de Verordening). Dit zijn klinische proeven die de ‘gewone’ medische praktijk bestuderen – er wordt dus niet ingegrepen in de behandeling van de patiënt, deze verloopt zoals deze gewoonlijk zou verlopen conform de stand van de wetenschap. Wel kan er gevraagd worden om een vragenlijst in te vullen, etc. Deze blijven echter onder het toepassingsgebied van de Wet van 7 mei 2004 ressorteren. Zie hieromtrent art. 1, lid 2 van de Verordening en art. 2, 8° en art. 3, § 1, lid 2 Wet 7 mei 2004. Zoals vermeld, zal de wet van 7 mei 2004 nog moeten worden hervormd. Daaromtrent is echter verder voorbereidend werk vereist.”²⁰

Het opheffen van rechtsregels “wat betreft” een bepaald aspect ervan, veeleer dan het formeel ingrijpen in het toepassingsgebied van deze wet, kan niet worden aanbevolen.²¹ In plaats van de door de gemachtigde voorgestelde paragraaf 1, moet in de wet van 7 mei 2004 een autonome bepaling worden opgenomen waarin het toepassingsgebied van die wet wordt ingeperkt tot de klinische proeven, andere dan deze bedoeld in artikel 2, lid 2, 2 en 3, van de verordening. De wet van 7 mei 2004 kan dan bij een erop volgende, later op te heffen autonome bepaling in die wet vooralsnog toepasselijk worden gemaakt op de gevallen bedoeld in artikel 98 van de verordening.

Artikel 55

35. In de in te voegen bepaling in artikel 4, § 1, derde lid, 6°, van de wet van 20 juli 2006 ‘betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten’ (artikel 55 van het ontwerp) moet naast de “wet betreffende klinische proeven” (lees: de wet van ... betreffende klinische proeven) ook de verordening worden vermeld. De gemachtigde formuleerde ter zake het volgende tekstvoorstel:

“Art. 55. In artikel 4, § 1, derde lid, 6°, van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, worden een punt i) en een punt ii) toegevoegd, luidend als volgt: ‘i) de Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG’ en ‘ii) de wet betreffende klinische proeven’.

²⁰ Voetnoot van het citaat: O.a.: er dient nog te worden onderzocht of de ethische comités voorzien in deze wet moeten worden herzien, of de wet dient te worden voorbereid op de aangekondigde Verordeningen Medical Devices (die zelf regels over onderzoek daaromtrent bevatten), enz.

²¹ Zie *Beginnelsen van de wetgevingstechniek. Handleiding voor het opstellen van wetgevende en reglementaire teksten*, Raad van State, 2008, aanbeveling nr. 106.2, te raadplegen op de internetsite van de Raad van State (www.raadvst-consetat.be).

Art. 55. Dans l'article 4, § 1^{er}, alinéa 3, 6°, de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, un point i) et un point ii) sont ajoutés, qui disposent : 'i) le Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE' et 'ii) la loi relative aux essais cliniques'."

Met het voorstel kan worden ingestemd, mits de datum van de aan te nemen wet wordt vermeld (vooralsnog met "...") en mits de twee vermeldingen worden ingevoegd onder het 6°, a, als twee nieuwe streepjes, veeleer dan als een i) en een ii).

Artikel 56

36. De gemachtigde bevestigde dat in het ontworpen artikel 70, vijfde lid, van de gecoördineerde wet van 10 juli 2008 'op de ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen' (artikel 56 van het ontwerp) de zinsnede "en waarvan hij kennis heeft" beter kan worden weggelaten, aangezien overeenkomstig de ontworpen bepaling de ziekenhuisdirecteur in kennis wordt gesteld van een aanvraag tot beoordeling van een klinische proef.

Artikel 58

37. Op de vraag waarom artikel 11, § 1, van de wet van 7 mei 2004 buiten toepassing wordt gelaten voor "proefprojecten" georganiseerd door het FAGG voor de inwerkingtreding van de aan te nemen wet, antwoordde de gemachtigde het volgende:

"Ook art. 11, § 1 wordt uitgesloten, omdat dit verwijst naar de rol van de onderzoeker, die bij een volledig erkend een aanvraag dient in te dienen voor advies. Volgens de nieuwe wet (en dus ook in de pilootprojecten) zou het de bedoeling zijn dat de opdrachtgever één aanvraag indient, bij het FAGG, dewelke wordt overgemaakt aan een volledig erkend ethisch comité.

Dit betekent echter niet dat een experiment zomaar zou kunnen beginnen zonder advies van een ethisch comité van start kunnen gaan. Art. 5, 6° Wet 7 mei 2007 bepaalt immers dat een experiment enkel mag worden aangevat indien (o.a.) het protocol het voorwerp heeft uitgemaakt van een gunstig advies van een volledig erkend ethisch comité. Een gunstig advies blijft dus in ieder geval vereist, we wensten enkel de aanvraagprocedure, zoals voorzien in art. 11, §§ 1-3 en 7 uit te sluiten.

De pilootprojecten zullen een strikt omkaderd 'proefproject' betreffen, waarbij het FAGG de procedureregels zal uitwerken in de geest van de Verordening. De bedoeling daarbij is o.a. om de beoogde procedures aan testen te onderwerpen, zodat deze zo veel mogelijk kunnen worden bijgeschaafd, alvorens de Verordening daadwerkelijk in werking treedt."

Er moet een duidelijkere wettelijke regeling uitgewerkt worden voor deze "proefprojecten" en daarbij moet ondubbelzinnig worden aangegeven welke bepalingen van de wet van 7 mei 2004 nog van toepassing zijn, onder meer wat betreft de verplichting om een ethisch comité te raadplegen. De omstandigheid dat het gaat om een in de tijd beperkte regeling doet daar geen afbreuk aan.

Zoals reeds is uiteengezet in opmerking 34, kan die regeling overigens beter in de wet van 7 mei 2004 worden opgenomen in de vorm van een autonome bepaling, die dan later kan worden opgeheven.

Artikel 59

38. Het eerste lid van artikel 59 van het ontwerp kan beter als volgt worden geredigeerd:

“Deze wet treedt in werking op de datum waarop de Verordening van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, ervan.”

*

1. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973, la section de législation a fait porter son examen essentiellement sur la compétence de l'auteur de l'acte, le fondement juridique ¹ et l'accomplissement des formalités prescrites.

*

PORTÉE DU PROJET

2. L'avant-projet de loi soumis pour avis comporte un certain nombre de dispositions visant à donner exécution au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 'relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE' (ci-après : le règlement) ², qui se substitue à cette dernière directive ³.

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : l'AFMPS) est désignée comme le point de contact national visé à l'article 83 du règlement (article 4 du projet). Le projet règle la composition et l'agrément des comités d'éthique qui, selon l'article 4 du règlement, doivent réaliser un examen éthique des essais cliniques pour lesquels a été demandé une autorisation, un élargissement ultérieur à un État membre concerné ou une autorisation de modification substantielle (articles 6 à 8). Il est institué auprès du Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement (ci-après : SPF Santé publique) un Collège dont la mission est notamment de désigner le comité d'éthique chargé de formuler un avis sur une demande déterminée (article 9).

Le projet contient également une série de dispositions complémentaires relatives à la protection des participants aux essais cliniques (articles 10 et 11), ainsi que des dispositions concernant la procédure d'autorisation d'un essai clinique (articles 12 à 22), la procédure relative à l'élargissement ultérieur à un État membre concerné (articles 23 à 27), la procédure d'autorisation de modification substantielle d'un essai clinique (articles 28 à 34), l'adéquation des investigateurs et des sites d'essais cliniques (article 35 à 37), la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires (articles 38 et 39), et la langue d'étiquetage des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires (article 40).

Le projet renferme des dispositions concernant les mesures correctives à prendre par un État membre en cas de non-respect des règles énoncées dans le règlement (article 41),

¹ S'agissant d'un avant-projet de loi, on entend par « fondement juridique » la conformité avec les normes supérieures.

² Conformément à l'article 99, alinéa 1^{er}, du règlement, celui-ci est entré en vigueur le 16 juin 2016, mais il ne sera applicable, aux termes de l'article 99, alinéa 2, qu'« à compter de six mois après la publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3 », c'est-à-dire la notice de la Commission constatant que le portail et la base de données de l'Union sont pleinement opérationnels pour la transmission et le traitement de données et d'informations relatives aux essais cliniques.

³ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 'concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain'. Cette directive a été transposée dans le droit interne par des éléments de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine'. Selon l'exposé des motifs, un avant-projet de loi ôtant du champ d'application de la loi précitée les essais cliniques au sens du règlement, est en préparation.

ainsi que des dispositions relatives à l'inspection et à l'incrimination des infractions au règlement, à la loi et à ses arrêtés d'exécution (articles 42 à 46). Dans certains cas, le promoteur d'un essai clinique est redevable de redevances ou de rétributions (article 47). Le projet prévoit la possibilité d'introduire un recours gracieux auprès du ministre qui a la santé publique dans ses attributions (ci-après : le ministre) à l'encontre de certaines décisions de refus visées dans le règlement (article 48). Enfin, il comporte encore une disposition relative au calcul des délais (article 49), des dispositions modifiant différentes lois (articles 50 à 57), une disposition transitoire (article 58) et une délégation au Roi en vue de fixer la date d'entrée en vigueur (des articles) de la loi dont l'adoption est envisagée (article 59).

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

A. Conformité avec le règlement

3. En ce qui concerne la conformité du projet avec le règlement, il y a lieu d'observer ce qui suit.

3.1.1. Le projet comporte plusieurs dispositions spécifiques relatives aux « essais de phase I », qui, selon la définition qui en est donnée ⁴, présentent une portée plus restreinte que les essais cliniques, tels qu'ils sont définis dans le règlement ⁵, ainsi que, corrélativement, des dispositions relatives aux « centres de phase I » ⁶, pour lesquels une accréditation est également prévue. Il s'agit de l'article 6, § 3, alinéa 3, et § 5, de l'article 9, § 1^{er}, alinéa 2, troisième phrase, de l'article 21, alinéa 1^{er}, de l'article 33, alinéa 1^{er}, de l'article 37, alinéa 1^{er}, et de l'article 47, § 2, ⁷ du projet. Le règlement ne faisant mention que des essais cliniques en général, sans que pareille sous-catégorie soit mentionnée ou réglée, la question se pose de savoir si les dispositions en projet sont conformes au règlement. À ce sujet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Er wordt in de verordening geen specifiek onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten klinische proeven en derhalve wordt er geen specifieke definitie voorzien voor proeven of centra van fase 1. Evenwel zijn wij van mening dat de bepalingen m.b.t. fase 1 proeven toelaatbaar zijn. Deze bepalingen hebben betrekking op: - De erkenning van ethische comités (art. 6, § 3, 3^o Voorontwerp) voor zover zij fase I proeven evalueren; - De ervaring van leden van het college (art. 9, § 1, lid 2 *in fine* Voorontwerp); - Een verkorting van de termijn voor de evaluatie van mononationale proeven (proeven die in één lidstaat worden verricht – zie art. 21, lid 1 Voorontwerp voor de aanvraag en art. 33, lid 1 Voorontwerp voor de wijziging); - De vrijwillige accreditatie van centra voor fase I (art. 37 Voorontwerp).

Voor wat betreft de erkenning van de ethische comités: dit is een volstrekt nationale materie. De lidstaten worden geacht dit zelf te regelen (zie art. 4, lid 2, eerste zin

⁴ Conformément à l'article 3, 8^o, du projet, on entend par « essai de phase I » « un essai clinique à objectifs non thérapeutiques, menée [lire : « mené »] sur volontaires sains ou certains types de patients et couvrant un ou plusieurs des aspects suivants : a) l'évaluation initiale de la sécurité et la tolérabilité ; b) la pharmacocinétique ; c) la pharmacodynamie ; d) les mesures initiales d'activité pour prouver le concept ».

⁵ Voir l'article 2, paragraphe 2, 2, du règlement.

⁶ Voir l'article 3, 9^o, du projet : « un site de recherche physiquement délimité où les essais de phase I sont réalisés ».

⁷ En effet, cette disposition en projet règle la rétribution pour la « demande d'accréditation telle que prévue à l'article 36 [lire : 37] ».

Verordening: ‘De ethische toetsing wordt verricht door een ethische commissie overeenkomstig het nationaal recht van de betrokken lidstaat.’). O.i. is het verantwoord om ethische comités specifiek te erkennen voor de evaluatie van klinische proeven van fase I, gezien hun specificiteit: deze proeven betreffen immers vaak de eerste maal dat het geneesmiddel op de mens wordt toegepast, en dit vaak op gezonde vrijwilligers. De bedoeling daarbij is om een bijzondere expertise te vereisen, ter vrijwaring van de belangen van de vrijwilligers. Dit is o.i. geoorloofd, op basis van het vermelde art. 4, lid 2 Verordening. Eenzelfde grondslag geldt voor art. 9, § 1, lid 2 *in fine* Voorontwerp: ook de leden van het College dienen voldoende ervaring te hebben met fase I proeven.

Voor wat betreft de verkorting van de termijnen voor mononationale proeven van fase I: de in de Verordening voorziene termijnen betreffen maximumtermijnen. Op nationaal niveau kunnen kortere termijnen worden voorzien, binnen dewelke een aanvraag dient te worden behandeld. Het is o.i. dan ook mogelijk om zulks specifiek voor fase I proeven te voorzien, voor zover deze mononationaal zijn en derhalve eenvoudiger te behandelen.

Voor wat betreft de vrijwillige accreditatie van de centra van fase I, zijn wij van oordeel dat zulks aanvaardbaar is. Wij stellen op heden vast dat niet elke proef (van fase I) binnen een ziekenhuiscontext wordt verricht en dat er derhalve centra bestaan die, los van enige band met een ziekenhuis, dergelijke proeven op routinematige basis verrichten. Een zekere kwaliteitscontrole lijkt ons derhalve verantwoord, doch dit op volstrekt vrijwillige basis. Deze vrijwillige accreditatie, uitgevoerd door het FAGG, omhelst een kwaliteitsbeoordeling, die geen vereiste uitmaakt om een proef (al dan niet van fase I) te kunnen verrichten. »

Invité à expliquer la raison pour laquelle l’article 6, § 3, alinéa 3, du projet prévoit la possibilité d’établir des normes complémentaires d’agrément (à édicter par le Roi) pour les essais de phase I, le délégué a répondu ce qui suit :

« Specifiek dient de expertise van het ethisch comité toegespitst te zijn op het evalueren van proeven van fase I. Aangezien de fase I proeven betrekking hebben op geneesmiddelen die vaak voor het eerst op de mens worden toegepast en/of op gezonde vrijwilligers worden getest, vereist de evaluatie van deze proeven een bijzondere expertise.

Tevens kan daarbij vereist worden dat, net zoals voor de ‘gewone’ proeven voorzien wordt dat er een vertegenwoordiger van de patiënten wordt opgenomen, de ethische comités ook een vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers betrekken (m.n. een leek). De gezonde vrijwilliger heeft immers andere belangen dan de patiënt – daar waar een patiënt nog een voordeel zou kunnen halen uit het experimentele geneesmiddel, is dit voor de gezonde vrijwilliger helemaal niet het geval. Het kan derhalve nuttig zijn om de vertegenwoordiging van deze gezonde vrijwilligers te voorzien als erkenningsnorm bij KB. »

À la question de savoir pour quelle raison l’article 16, alinéa 2, du projet prévoit la possibilité de délais d’évaluation plus courts (à fixer par le Roi) pour tous les essais cliniques, parmi lesquels les essais de phase I, le délégué a donné la réponse suivante :

« De Verordening voorziet maximumtermijnen, zoals o.a. blijkt uit: - Preambule 18 Verordening: ‘Het moet aan de betrokken lidstaat worden overgelaten om te bepalen welk orgaan of welke organen bij de beoordeling van de aanvraag tot het uitvoeren van een klinische proef betrokken zijn en om de betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de termijnen voor de toelating van die klinische proef als bepaald in

deze verordening. [...]” (...) - Art. 4, lid 3: ‘De lidstaten zien erop toe dat de termijnen en procedures voor de toetsing door de ethische commissies verenigbaar zijn met de termijnen en procedures als bedoeld in deze verordening voor de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef.’ (...) - Enz. Verder wordt er steeds gesproken over termijnen waarbij de lidstaat ‘Binnen tien dagen’ (art. 5, § 3) dient te handelen.

Zodoende kan worden vastgesteld dat de termijnen voorzien in de Verordening (dewelke worden opgelegd aan de lidstaten) slechts maximumtermijnen betreffen. Het staat de lidstaten o.i. vrij om zelf strengere termijnen op te leggen, waarbij aldus intern een snellere evaluatie wordt uitgewerkt. Daarbij worden geen kortere termijnen opgelegd aan derden, zoals de opdrachtgever of de onderzoeker, enkel aan de evaluerende instanties.

Evenwel zouden wij uit de memorie van toelichting schrappen dat de Koning kortere termijnen kan opleggen wanneer België optreedt als rapporterende lidstaat – dit betreft een vergissing. Het is immers niet de bedoeling om kortere termijnen op te leggen wanneer België optreedt als rapporterende lidstaat. Wij stellen voor om dit [te] verwijderen uit de Memorie van Toelichting. »

L'article 21 du projet dispose que la décision relative aux essais cliniques mononationaux de phase I est notifiée au promoteur, via le portail de l'Union, dans un délai de vingt jours à compter du dépôt de la demande. Interrogé sur le point de savoir aux quels délais du règlement ce délai correspond et pour quelle raison il est plus court que ceux qui découlent dudit règlement, le délégué a répondu ce qui suit :

« De termijn van 20 dagen omvat een ‘totaaltermijn’, waarbinnen de aanvraag op Belgisch niveau dient te zijn afgehandeld. Dit omvat derhalve: - de validatietermijn, voorzien in art. 5, § 3, lid 2 Verordening (10 dagen); - de beoordelingstermijn op zich, voorzien in art. 6, § 4 Verordening (45 dagen), voor wat betreft deel I; - ook de termijnen voor deel II zijn hierin vervat, zie hieromtrent art. 7 Verordening (45 dagen na validering). Deze analyse verloopt normaliter gelijktijdig, aangezien het om een mononationale proef gaat. - Kennisgeving: 5 dagen, art. 8, § 1, lid 2 Verordening.

(...)

Aangezien het een mononationale proef betreft, kan de procedure vlotter verlopen en is er geen even uitgebreide consolidatie vereist, waarbij de input van andere landen zou moeten worden verwerkt. Tevens wordt getracht, waar mogelijk, het klinisch onderzoek in België verder te ondersteunen, bv. door het instellen van kortere termijnen. »

L'article 33 du projet prescrit que la décision relative à une modification substantielle des essais cliniques mononationaux de phase I est notifiée au promoteur, via le portail de l'Union, dans un délai de vingt jours à compter du dépôt de la demande. À la question de savoir aux quels délais du règlement ce délai correspond, le délégué a répondu ce qui suit :

« Vervangen termijnen: - Indien deel I: o Validatie – 6 dagen, zie art. 17, § 2, lid 1 Verordening; o Beoordeling – 38 dagen, zie art. 18, § 3 Verordening. o Kennisgeving – 5 dagen, zie art. 19, § 1 Verordening - Indien deel II: o Validatie – 6 dagen, zie art. 20, § 1, lid 1 Verordening; o Beoordeling en kennisgeving – 38 dagen, zie art. 20, § 5, lid 2 Verordening. - Indien deel I en deel II: o Validatie – 6 dagen, zie art. 21, § 1 juncto art. 17, § 2, lid 1 Verordening; o Beoordeling deel I: 38 dagen, zie art. 21 § 2 juncto art. 18, § 3 Verordening; o Beoordeling deel II: 38 dagen, zie art. 21, § 2 juncto art. 22, § 1 Verordening. o Kennisgeving: 5 dagen, zie art. 23, § 1, lid 1 Verordening. »

Concernant la question de savoir pourquoi le délai de vingt jours visé aux articles 21 et 33 du projet, tout comme les délais à fixer par le Roi conformément aux articles 24, alinéa 2, et 30, alinéa 2, du projet, sont plus courts (ou peuvent l'être) que les délais correspondants prévus par le règlement, le délégué se réfère par ailleurs à sa réponse donnée à la question portant sur l'article 16, alinéa 2, du projet.

L'article 37 du projet prévoit la possibilité d'un système d'accréditation des centres de phase I. Invité à expliquer en quoi une telle possibilité est conciliable avec le règlement, le délégué a donné la réponse suivante :

« Le règlement n'aborde pas l'accréditation de centres de phase I. (...) Voor wat betreft de vrijwillige accreditatie van de centra van fase I, zijn wij van oordeel dat zulks aanvaardbaar is. Wij stellen op heden vast dat niet elke proef (van fase I) binnen een ziekenhuiscontext wordt verricht en dat er derhalve centra bestaan die, los van enige band met een ziekenhuis, dergelijke proeven op routinematige basis verrichten. Een zekere kwaliteitscontrole lijkt ons derhalve verantwoord, doch dit op volstrekt vrijwillige basis. Deze vrijwillige accreditatie, uitgevoerd door het FAGG, omhelst een kwaliteitsbeoordeling, die geen vereiste uitmaakt om een proef (al dan niet van fase I) te kunnen verrichten. »

3.1.2. Selon son préambule, le règlement se fonde sur les articles 114 et 168, paragraphe 4, c), du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (ci-après : TFUE). L'article 168, paragraphe 4, c), du TFUE prévoit, dans le cadre de l'objectif de la politique européenne en matière de santé publique, la possibilité de prendre des mesures « fixant des normes élevées de qualité et de sécurité des médicaments et des dispositifs à usage médical ». Dans le considérant (4) du règlement, il est indiqué qu'avec la directive 2001/20/CE, « la réglementation des essais cliniques n'a été que partiellement harmonisée ». Le considérant (82) relève qu'en ce qui concerne l'article 114 du TFUE, « le présent règlement harmonise les règles régissant la conduite d'essais cliniques dans l'Union en garantissant, par conséquent, le fonctionnement du marché intérieur au regard de la conduite d'essais cliniques dans plusieurs États membres, de l'acceptabilité dans l'Union de données obtenues lors d'un essai clinique et jointes à la demande d'autorisation d'un nouvel essai clinique ou de mise sur le marché d'un médicament, et de la libre circulation de médicaments utilisés dans le contexte d'un essai clinique ».

Cela n'implique pas que les règles contenues dans le règlement privent les États membres de toute compétence réglementaire en la matière. L'article 168, paragraphe 7, du TFUE dispose que l'action de l'Union est menée notamment dans le respect des « responsabilités des États membres en ce qui concerne la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux ». Cette compétence réglementaire des États membres est toutefois liée à certaines obligations à l'égard des institutions européennes. Ainsi l'article 114, paragraphes 5 et 6, du TFUE prévoit par exemple la possibilité pour les États membres de prendre des dispositions nationales « basées sur des preuves scientifiques nouvelles relatives à la protection de l'environnement ou du milieu de travail en raison d'un problème spécifique de cet État membre, qui surgit après l'adoption de la mesure d'harmonisation », mais uniquement à condition que la Commission européenne approuve ces dispositions. En ce qui concerne spécifiquement la santé publique, l'article 114, paragraphe 8, du TFUE prescrit que lorsqu'un État membre soulève un problème particulier de santé publique dans un domaine qui a

fait préalablement l'objet de mesures d'harmonisation, il en informe la Commission, qui examine immédiatement s'il y a lieu de proposer des mesures appropriées au Conseil.

Il ne peut se déduire des explications fournies par les délégués que les arguments qu'ils ont avancés portent sur ces objectifs. Le Conseil d'État est d'avis que les dispositions en projet visent plutôt une prise de décision plus rapide en matière d'essais cliniques qu'une protection plus large de la santé publique. En effet, l'exposé des motifs précise à cet égard ce qui suit :

« Il s'agit en fait pour la Belgique de se positionner en tant qu'acteur de premier plan dans l'early phase development de médicaments, qui constitue par ailleurs un des domaines d'excellence de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Cela passe à la fois par l'accréditation des centres de phases I et par la fixation de délais d'évaluation plus courts que les délais maximaux visés dans le règlement que le Roi pourra reconnaître aux essais de phase I, selon leurs spécificités ».

Même si, comme l'affirment les délégués, les dispositions en projet visent à un traitement plus rapide de la demande et des modifications substantielles et si les délais plus courts ne s'appliquent qu'à l'instance d'évaluation et non à des tiers, tels que le promoteur ou l'investigateur, il n'en demeure pas moins qu'il peut se déduire des considérants du règlement et des dispositions du TFUE qui servent de fondement au règlement, que les États membres ne sont pas autorisés à modifier purement et simplement les règles de procédure que le règlement a établies de manière uniforme pour l'ensemble de l'Union. En effet, il s'agit bel et bien d'atteindre une norme harmonisée en matière d'exigences de qualité et de sécurité des médicaments, et ce notamment par ces règles de procédure. Le fait que des États membres encourageraient la tenue d'essais cliniques (ou de certaines catégories d'essais cliniques) sur leur territoire par la voie d'un traitement nettement plus rapide des demandes, se heurte à l'économie générale et aux objectifs du règlement. Le fait qu'un État membre donné s'impose des délais nettement plus courts pour traiter la demande et des modifications substantielles concernant ces essais cliniques, pourrait même être considéré comme un recul en ce qui concerne les exigences de qualité et de sécurité en matière de médicaments, visées par le règlement.

Force est dès lors d'en conclure que les dispositions en projet citées ci-dessus (à savoir les articles 16, alinéa 2, 21, 24, alinéa 2, 30, alinéa 2, et 33 du projet) devront être reconsidérées par les auteurs du projet à la lumière des observations qui précèdent. Si, ensuite, les auteurs estiment qu'elles doivent être maintenues, le Conseil d'État recommande de les soumettre à la Commission européenne, afin que celle-ci puisse se prononcer sur leur compatibilité avec le règlement.

3.1.3. Des considérations similaires peuvent être formulées, certes dans une moindre mesure, en ce qui concerne les règles relatives à l'accréditation des centres de phase I par l'AFMPS (article 37 du projet) et la rétribution corrélative (article 47, § 2, du projet). Cette accréditation se fait certes sur une base volontaire, mais les normes qui peuvent être « indiquées » à ce propos (voir l'article 37, alinéa 2, du projet) viennent s'ajouter aux exigences qui sont prévues par l'article 50 du règlement pour les installations dans lesquelles se déroule un essai clinique, et qui impliquent uniquement que ces installations doivent être « appropriées pour la conduite de l'essai clinique prévu, conformément aux exigences du présent règlement » (voir aussi à ce sujet l'observation 3.7).

Le fait qu'outre les exigences d'adéquation prévues dans le règlement, des règles de droit particulières s'appliquent aux centres de phase I, accrédités sur une base volontaire peut se heurter à l'objectif poursuivi par les auteurs du règlement. Sur ce point, le Conseil d'État ne peut toutefois pas se prononcer, ne fût-ce que parce que « l'indication » de ces normes est laissée au Roi. Il reste qu'il est souhaitable dans ce cas également de consulter la Commission européenne sur la compatibilité du système d'accréditation envisagé avec le règlement.

3.1.4. Les critiques formulées ci-dessus ne s'appliquent pas à la possibilité laissée au Roi de prévoir des normes complémentaires d'agrément et un agrément complémentaire pour les comités d'éthique, en ce qui concerne les essais cliniques de phase I (article 6, § 3, alinéa 3, et § 5, du projet). Ainsi que l'a fait valoir le délégué lui-même, les États membres disposent d'une marge d'appréciation considérable pour l'installation des comités d'éthique visés à l'article 4, alinéa 2, du règlement, laquelle marge paraît permettre de telles mesures.

Il en va de même pour le régime particulier relatif à la composition du Collège (article 9, § 1^{er}, alinéa 2, troisième phrase, du projet) étant donné son lien de connexité étroite avec les comités d'éthique.

3.2.1. Conformément à l'article 9, paragraphe 1, du règlement, les États membres veillent à ce que les personnes chargées de valider et d'évaluer la demande ne soient pas dans une situation de conflits d'intérêts, soient indépendantes du promoteur, du site d'essai clinique ainsi que des investigateurs participant à l'essai clinique et des personnes finançant l'essai clinique, et soient libres de toute autre influence injustifiée. À la question de savoir si cette disposition du règlement ne nécessite pas une mise en œuvre dans le dispositif en projet, le délégué a répondu qu'elle garantit elle-même l'indépendance et que le dispositif en projet ne doit contenir que les modalités permettant d'assurer cette indépendance.

Le Conseil d'État ne peut se rallier à ce point de vue. La formulation de la disposition de règlement (« Les États membres veillent à ce que ») implique que les principes qui y sont mentionnés doivent effectivement être également énoncés dans le dispositif en projet. Cela s'applique tant aux personnes de l'AFMPS qui se prononcent au nom de cette dernière sur la validation et l'évaluation, qu'aux membres des comités d'éthique⁸ et du Collège.

Si le projet comporte un certain nombre de dispositions qui définissent partiellement ces principes tant de manière plutôt ponctuelle (en ce qui concerne les comités d'éthique)⁹ que de manière davantage absolue, mais toujours de façon incomplète (en ce qui concerne le Collège)¹⁰, il reste que les principes consacrés à l'article 9, paragraphe 1, du règlement doivent être précisés dans le projet tant de manière absolue que de manière concrète (par exemple par la voie d'incompatibilités). À ce propos, il ne suffit d'ailleurs pas d'insérer, comme l'a suggéré le délégué à la suite de cette critique, une disposition faisant simplement référence à cette disposition du règlement.

⁸ Voir l'exigence d'indépendance, également mentionnée dans la définition du « comité d'éthique » à l'article 2, paragraphe 2, 11, du règlement.

⁹ Voir l'article 6, § 2, alinéa 4 (voir à ce propos également l'observation 3.2.2), et l'article 7, alinéa 3, du projet.

¹⁰ Voir l'article 9, § 4, du projet.

3.2.2. En ce qui concerne spécifiquement les comités d'éthique, l'article 6, § 2, alinéa 4, du projet prévoit une série d'incompatibilités pour les membres de ces comités. Ces incompatibilités concernent toutes des fonctions hospitalières, mais pas les autres qualités et situations mentionnées à l'article 9, paragraphe 1, du règlement. À ce sujet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« O.i. volstaan deze basis-onverenigbaarheden. De bedoeling is hierbij niet om een exhaustieve oplijsting te geven van de mogelijke onverenigbaarheden, maar om de belangrijkste link tussen het beheer van een ziekenhuis (en derhalve een mogelijke site voor klinische proeven) en het ethisch comité uitdrukkelijk te verbieden. De verdere onverenigbaarheden of belangenconflicten, o.a. in het kader van universitaire onderzoeksinstituten en de farmaceutische industrie, dienen te worden ondervangen door het systeem voor de registratie en het beheer van belangenconflicten (zie art. 6, § 3, lid 2, 2° Voorontwerp) teneinde de in art. 9, § 1 Verordening voorziene onafhankelijkheid te waarborgen ».

Le Conseil d'État ne peut se rallier à ce point de vue. En raison notamment des motifs évoqués dans l'observation 3.2.1, il y a lieu à tout le moins d'encore viser certaines autres qualités et situations mentionnées à l'article 9, paragraphe 1, du règlement dans le cadre des incompatibilités. Par ailleurs, le fait de mentionner exclusivement des fonctions hospitalières dans le contexte des incompatibilités peut difficilement se concilier avec le principe d'égalité.

3.2.3. Conformément à l'article 6, § 1^{er}, du projet, les comités d'éthiques ont pour mission de procéder, en concertation avec l'AFMPS et suivant les modalités définies dans cette loi, à l'examen éthique visé à l'article 4, paragraphe 2, du règlement. Interrogé pour savoir si la mention « en concertation avec l'AFMPS » ne pose pas problème au regard des exigences posées à l'article 9, paragraphe 1, du règlement et de l'exigence spécifique d'indépendance des comités d'éthique, inscrite à l'article 2, paragraphe 2, 11, du règlement, et s'il ne vaudrait pas mieux omettre cette mention, le délégué a répondu ce qui suit :

« Het ethisch comité is een volstrekt onafhankelijk orgaan, en derhalve ook onafhankelijk t.o.v. de overheid. Zij is, voor het uitvaardigen van haar advies, niet verplicht om enig overleg met het FAGG te voeren. Evenwel wordt er per lidstaat slechts één advies uitgevaardigd, m.n. het geconsolideerd advies (Zie art. 15 e.v. Voorontwerp). Dit wordt door het FAGG, als nationaal contactpunt, opgesteld en geconsolideerd (zie art. 17 Voorontwerp). Gezien dit op praktisch niveau kan worden gestroomlijnd en teneinde de termijnen te respecteren, wordt de mogelijkheid van een overleg voorzien.

Het is echter niet de bedoeling dat het ethisch comité enkel na ruggenspraak met het FAGG een advies zou kunnen uitvaardigen. In die zin geeft de zinssnede in overleg met het FAGG een verkeerde indruk. Wij volgen dan ook uw advies dat deze beter zou worden weggelaten. Voor wat betreft uw bemerking over de voorziene taakverdeling: praktisch gezien is het de bedoeling dat het FAGG en het ethisch comité afzonderlijk en onafhankelijk van elkaar een advies uitwerken, dat door het FAGG zal worden geconsolideerd. Indien één van beide actoren (FAGG of EC) een negatief advies zou uitbrengen, leidt dit in principe tot een negatief geconsolideerd advies. Brengt één van beiden een positief advies 'onder voorwaarden' uit, dan leidt tot een geconsolideerd positief advies 'onder voorwaarden'. M.a.w.: het 'strengste' advies bepaalt de teneur van het geconsolideerde advies ».

Les mots « en concertation avec l'AFMPS et » doivent par conséquent être omis de l'article 6, § 1^{er}, du projet.

3.3. L'exigence contenue à l'article 11, § 2, alinéa 2, du projet, selon laquelle le promoteur ou un représentant légal du promoteur doit être établi dans l'Union européenne, reproduit le principe inscrit à l'article 74, paragraphe 1, du règlement. Autrement dit, il a été choisi de ne pas recourir aux possibilités offertes par l'article 74, paragraphes 2 et 3, du règlement, comme l'indique également l'exposé des motifs et comme le confirme expressément le délégué. Ce choix politique ne soulève aucune objection du point de vue juridique, mais il serait préférable de le formuler expressément en faisant commencer l'article 11, § 2, alinéa 2, du projet par les mots « Conformément à l'article 74, paragraphe 1, du Règlement, (...) », dès lors que le choix politique revient à paraphraser une disposition du règlement.

3.4. Le délégué a convenu que l'article 12, § 2, du projet doit uniquement viser l'article 5, paragraphes 3 à 6, du règlement, et donc pas l'article 5, paragraphe 2, de celui-ci, dès lors que ce paragraphe ne traite pas de la validation. Du reste, on se reportera également à cet égard à l'observation 6.

3.5. Le délégué a également confirmé que l'article 34 du projet doit viser l'article 19, paragraphe 2, *deuxième* et troisième alinéas, et l'article 23, paragraphe 2, *deuxième et troisième* alinéas, du règlement.

3.6. L'article 35, § 1^{er}, du projet habilite le Roi à déterminer le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui incombent à l'investigateur. Cette disposition se heurte cependant à l'article 49 du règlement, qui dispose que l'investigateur doit être docteur en médecine selon la définition du droit national, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients. On ne peut en déduire que d'autres conditions en matière de niveau d'études, de formation et d'expérience peuvent être imposées. À cet égard, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Er dient te worden vermeden dat een arts, met een Europees (doch niet-Belgisch) diploma in de geneeskunde, niet in staat zou zijn om in België proeven te verrichten, ook zou moeten voldoen aan alle voorwaarden om daadwerkelijk de geneeskunde te beoefenen in België. Evenwel stellen we vast dat de tekst, zoals deze in het voorontwerp werd opgenomen, niet overeenkomt met de bedoeling van de auteur en (...) niet in overeenstemming is met de Verordening. Wij stellen derhalve volgende wijziging voor:

‘Art. 35. Onverminderd artikel 49 van de Verordening moet de onderzoeker gemachtigd zijn om de geneeskunde uit te oefenen in een lidstaat van de Unie.

Art. 35. Sans préjudice de l'article 49 du Règlement, l'investigateur doit être habilité à pratiquer la médecine dans un État membre de l'Union' ».

On peut se rallier à cette proposition dans la mesure où la délégation au Roi susvisée est déjà supprimée. Il serait toutefois plus précis de prévoir que, conformément à l'article 49 du règlement (et non : sans préjudice de cet article), l'investigateur est un docteur en

médecine visé par la loi 'relative à l'exercice des professions des soins de santé', coordonnée le 10 mai 2015 ¹¹.

Par ailleurs, le délégué a convenu qu'il faut omettre le dernier alinéa du commentaire consacré à l'article 35 du projet dans l'exposé des motifs, eu égard à l'adaptation de texte susmentionnée.

3.7. L'article 36 du projet prescrit que le Roi peut déterminer les conditions particulières d'adéquation des sites d'essais cliniques, adaptés à la nature et à l'utilisation du médicament expérimental, en ce compris l'adéquation des installations, des équipements et des ressources humaines. L'article 50 du règlement prévoit uniquement que les installations sont appropriées pour la conduite de l'essai clinique prévu, conformément aux exigences de ce règlement, sans octroyer d'autre compétence aux États membres en vue d'établir des conditions concernant l'adéquation des sites d'essais. La question se pose dès lors de savoir si la disposition en projet est bien compatible avec le règlement. À ce sujet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« De geschiktheid van de klinische proeflocaties wordt op zich niet geregeld (en dus niet geharmoniseerd) door de Verordening. Volksgezondheid is een gedeelde bevoegdheid, wat niet op Europees niveau geregeld wordt blijft derhalve nationaal. De Verordening spitst zich toe op de toelating van klinische proeven en de evaluatie ervan. Daarbij is, op niveau van de Verordening, dan ook enkel bepaald dat de centra 'geschikt' moeten zijn om de proeven uit te voeren, in overeenstemming met de Verordening. Derhalve is deze 'geschiktheid' nog te interpreteren en niet geharmoniseerd, de Verordening spreekt zich hierover niet uit. O.i. is het derhalve mogelijk om, op nationaal niveau, de centra verder te reguleren ».

Le Conseil d'État émet néanmoins des réserves par rapport à ce point de vue. Dans la mesure où la disposition d'un règlement contient de manière générale une telle condition d'adéquation sans octroyer aux États membres de compétence réglementaire en la matière (contrairement à plusieurs autres dispositions du règlement), on peut tout de même soutenir qu'il s'agit là de la seule condition qui peut être imposée aux sites d'essais cliniques concernés. Il semble par conséquent conseillé d'également soumettre cette disposition en projet à la Commission européenne, afin que cette dernière puisse se prononcer sur sa compatibilité avec le règlement (voir aussi les observations 3.1.2 et 3.1.3).

Mieux vaudrait d'ores et déjà supprimer, dans l'exposé des motifs, la référence aux actes délégués de la Commission européenne, le règlement n'octroyant sur ce point aucun pouvoir pour prendre des actes délégués.

3.8.1. Pour éviter de donner l'impression que l'obligation d'autorisation qu'il contient trouve son origine dans le droit interne, mieux vaudrait rédiger l'article 38, alinéa 1^{er}, du projet comme suit :

« L'autorisation de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux, visée à l'article 61 du Règlement, est accordée par le Ministre ou son délégué ».

¹¹ Le chapitre 9 de cette loi coordonnée contient des dispositions relatives à la reconnaissance des qualifications professionnelles des ressortissants d'autres États membres, afin de garantir que les docteurs en médecine qui ont obtenu leur diplôme dans un autre État membre puissent aussi être investigateurs en Belgique.

3.8.2. L'article 38, alinéa 2, du projet habilite le Roi à fixer les modalités concernant les cas où l'autorisation de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux est requise, les conditions et modalités auxquelles il faut satisfaire pour l'obtenir et les obligations et modalités auxquelles un titulaire d'autorisation doit satisfaire. Il habilite également le Roi à fixer les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux à respecter. La question se pose toutefois de savoir si l'article 61 du règlement, qui règle déjà de manière circonstanciée l'autorisation de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux, permet effectivement aux États membres d'arrêter de telles mesures.

Ce n'est que dans la mesure où cette délégation porte sur la procédure d'octroi de l'autorisation qu'une mise en œuvre du règlement semble souhaitable, et ce à la lumière, notamment, des observations exposées au point 3.8.3. Le délégué a formulé la proposition de texte suivante pour l'article 38, alinéa 2, du projet :

« Le Roi fixe la procédure relative à l'obtention des autorisations de fabrication et d'importation ».

Cette proposition peut être accueillie, bien qu'il faille également souligner à cet égard que si l'intention est de confier certaines missions à l'AFMPS dans le cadre de cette procédure d'autorisation, il faut le mentionner dans la disposition en projet, l'AMFPS étant un organisme public doté de la personnalité juridique.

3.8.3. L'article 61, paragraphe 4, du règlement dispose que « [l]es articles 42 à 45, et l'article 46, point e),¹² de la directive 2001/83/CE s'appliquent mutatis mutandis à l'autorisation [de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux] ».

Bien que la disposition du règlement soit opérante et applicable par elle-même, il est néanmoins conseillé, dans un souci de sécurité juridique et de transparence de l'ordre juridique, de viser, à l'article 38 du projet ou dans l'arrêté royal qui sera pris en exécution de l'article 38, alinéa 2, précité, du projet, les dispositions transposant en droit belge ces dispositions de la directive, afin que le lecteur du dispositif en projet ne doive pas lui-même rechercher les règles de droit dont il s'agit. Interrogé afin de savoir à quelles dispositions de transposition de droit interne correspondent ces dispositions de la directive, le délégué a fourni l'aperçu suivant :

« - Article 42 de la directive => article 12*bis*, al. 10 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

- Article 43 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 76 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Article 44 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 77 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

¹² Le délégué a confirmé que la version néerlandaise du règlement comprend une référence erronée et doit être lue de la manière indiquée.

- Article 45 de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 78 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

- Article 46, e) de la directive => article 12*bis*, al. 9 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et article 79, al. 1^{er}, 6) de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire ».

Le délégué a toutefois soutenu qu'il valait mieux ne pas renvoyer à ces dispositions de transposition :

« Il pourrait effectivement être fait référence à ces articles de la loi et de l'arrêté royal. Nous trouvons cependant cela plus clair de reprendre directement ces exigences dans le futur arrêté royal qui exécutera la loi, comme cela est le cas pour la législation actuelle au chapitre VIII. Autorisation de fabrication ou d'importation de 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 ».

Le Conseil d'État peut se rallier à ce point de vue. Il est en effet possible, et préférable du point de vue de la transparence, de mettre en œuvre une nouvelle transposition des dispositions mentionnées de la directive dans l'article 38 du projet ou dans l'arrêté royal pris en exécution de l'article 38, alinéa 2, précité, du projet. Les auteurs du projet vérifieront si toutes ces dispositions de transposition peuvent effectivement être prises en exécution de la disposition en projet précitée. Dans le cas contraire, il conviendra de reproduire certains de leurs éléments dans l'article 38 du projet ou de compléter la délégation au Roi.

3.8.4. Dans l'exposé des motifs, le commentaire consacré au chapitre 8, en ce qui concerne la distribution de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires, vise l'article 6*ter*, § 3, de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments' (ci-après : la loi sur les médicaments). Le délégué a convenu que cette référence repose sur une erreur et que l'on vise en fait l'article 12*ter* de la même loi.

3.8.5. Le même passage de l'exposé des motifs fait état tant de médicaments expérimentaux que de médicaments auxiliaires, alors que l'article 38 du projet ne requiert d'autorisation que pour les médicaments expérimentaux. Il a été demandé au délégué s'il fallait supprimer la référence aux médicaments auxiliaires de l'exposé des motifs (et de l'intitulé du chapitre 8 du projet), ou s'il fallait l'ajouter dans le projet, ce qui pose alors la question de la compatibilité de cet ajout avec le règlement. Le délégué a fourni la réponse suivante :

« Il convient de modifier le texte de l'article 38 ainsi que de l'exposé des motifs pour y faire référence aux médicaments auxiliaires également.

- Pour l'article 38, al. 1^{er} : 'Pour la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires non autorisés et autorisés mais qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché, une autorisation accordée par le Ministre ou son délégué est requise.'

- Dans l'exposé des motifs : 'L'article en projet dispose que la fabrication, à savoir la fabrication totale ou partielle, ainsi que les différents processus de division en lots, de conditionnement et d'étiquetage (y compris la procédure d'insu), et l'importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires non autorisés et autorisés mais

qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché requièrent une autorisation accordée par le Ministre.'.

Il est vrai que le texte du règlement [Chapitre IX - Fabrication et importation de médicaments expérimentaux et de médicaments auxiliaires] n'est pas particulièrement clair à cet égard, mais l'on trouve les explications nécessaires dans les considérants 46, 53, 54 et 55.

L'on préfère faire à la fois la référence aux médicaments auxiliaires non autorisés et aux médicaments auxiliaires autorisés qui font l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché pour la clarté du texte. En effet, l'article 65 du règlement reprend sous le 'titre' 'fabrication de médicaments auxiliaires non autorisés' (pour ce qui concerne la version française) à la fois les médicaments auxiliaires non autorisés et ces médicaments autorisés qui font l'objet d'une modification. Nous considérons donc que la seule référence aux 'médicaments auxiliaires non autorisés' dans la loi serait insuffisante ou porterait en tout cas à confusion.

Par ailleurs, l'article 59, § 3 du règlement dispose que 'Les États membres veillent à ce que les médicaments auxiliaires non autorisés puissent entrer sur leur territoire afin d'être utilisés dans le cadre d'un essai clinique conformément au paragraphe 2'. Or, ces médicaments auxiliaires non autorisés ne peuvent entrer sur le territoire belge qu'à condition de disposer d'une autorisation d'importation ».

Contrairement à ce qui est le cas pour les médicaments expérimentaux, le règlement ne mentionne pas d'obligation d'autorisation pour la fabrication ou l'importation de médicaments auxiliaires, et ce alors que pour le surplus, le règlement règle spécifiquement les conditions auxquelles les médicaments auxiliaires tant autorisés que non autorisés peuvent être fabriqués, importés et utilisés (voir les articles 59 et 65 du règlement). Dans ces circonstances, on ne peut admettre qu'une obligation d'autorisation pour les médicaments auxiliaires soit compatible avec le règlement. En conclusion, la référence à l'obligation d'autorisation pour les médicaments auxiliaires doit être supprimée dans l'exposé des motifs.

Par contre, l'article 38 du projet, ou éventuellement un article subséquent du chapitre 8, doit bien renfermer des dispositions prises en exécution du paragraphe 3 de l'article 59 du règlement. En effet, cette disposition prescrit que les États membres veillent à ce que les médicaments auxiliaires non autorisés puissent entrer sur leur territoire afin d'être utilisés dans le cadre d'un essai clinique conformément au paragraphe 2 de cet article.

3.9. À l'article 44, alinéa 1^{er}, 2°, du projet, on omettra la référence à l'article 38. L'unique raison justifiant le maintien de cette référence serait l'incrimination d'une infraction à l'obligation d'autorisation pour les médicaments auxiliaires, dès lors que les autres aspects susceptibles d'être abordés dans cette disposition (voir les observations 3.8.1 à 3.8.5) sont déjà sanctionnés pénalement par une référence aux dispositions correspondantes du règlement dans l'article 44, alinéa 1^{er}, 1°, du projet. Comme il a déjà été exposé dans l'observation 3.8.5, cette obligation d'autorisation pour les médicaments auxiliaires ne peut cependant pas se concrétiser.

3.10. L'article 47, § 3, alinéa 2, du projet prescrit que le montant des rétributions visées au paragraphe 1^{er} de cet article peut être réduit pour les promoteurs non commerciaux, tels que définis par le Roi et selon les modalités définies par lui. Le délégué a indiqué que cette disposition en projet vise notamment l'exécution de l'article 78, paragraphe 4, du règlement, qui

prévoit que les promoteurs non commerciaux peuvent être dispensés du paiement des éventuelles redevances d'inspection.

À la question de savoir s'il ne vaudrait pas mieux préciser dans ce cas que les rétributions peuvent être abandonnées plutôt que leur montant est réduit, le délégué a répondu ce qui suit :

« [W]ij (...) zullen (...) opnemen dat de niet-commerciële opdrachtgevers ook kunnen worden vrijgesteld van de desbetreffende retributies.

(...)

Il serait même encore plus clair d'indiquer que les redevances visées au § 1^{er}, 1^o à 3^o peuvent être réduites et que les redevances visées au § 1^{er}, 4^o peuvent être réduites ou nulles ».

Cette dernière proposition peut être accueillie.

4. Certaines dispositions du règlement soulèvent la question de savoir quelles dispositions du projet y donnent exécution.

4.1. Le paragraphe 3, a), de l'article 30 du règlement prescrit que le consentement éclairé peut être obtenu par les moyens simplifiés énoncés au paragraphe 2 de cet article si, notamment, ces moyens simplifiés de consentement ne contredisent pas les dispositions du droit national de l'État membre concerné. À la question de savoir si l'intention est de permettre ces moyens simplifiés d'obtention du consentement en Belgique, le délégué a répondu ce qui suit :

« Een vereenvoudigde wijze van toestemming zoals bedoeld in art. 30, lid 1 Verordening is niet voorzien in het voorontwerp. Wij menen dan ook dat de voorwaarden voorzien in lid 3 niet relevant zijn, behoudens vergissing van onzentwege ».

La disposition du règlement est formulée de manière à être applicable, sauf si les moyens simplifiés d'obtention du consentement éclairé contredisent les dispositions du droit national. Il y a donc lieu de prévoir dans le projet une disposition expresse précisant qu'il n'est pas possible d'obtenir le consentement éclairé par des moyens simplifiés conformément à l'article 30, paragraphes 2 et 3, du règlement.

4.2. L'article 31 du règlement porte sur les essais cliniques sur des participants incapables. L'une des conditions énumérées dans ce cadre implique qu'il y a des raisons scientifiques de s'attendre à ce que la participation à l'essai clinique entraîne certains bénéfices pour la population représentée par les participants incapables concernés, lorsque l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale mettant la vie en danger ou invalidante dont est atteint le participant et qu'un tel essai comporte un risque minimal pour le participant incapable concerné et impose une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint. L'article 31, paragraphe 2, du règlement dispose que cette condition s'applique sans préjudice de règles nationales plus strictes interdisant la réalisation de ces essais cliniques sur des participants incapables lorsqu'il n'y a aucune raison scientifique de penser que la participation à l'essai clinique produira un bénéfice direct pour le participant supérieur aux risques et aux contraintes en jeu. À la question de savoir s'il existe de telles règles nationales plus strictes en Belgique, le délégué a répondu :

« Neen. Zie evenwel art. 10, lid 2 KB 30 juni 2004 dat de onderzoeker verplicht om de Verklaring van Helsinki¹³⁻¹⁴ na te leven (als GCP), en dat naar alle waarschijnlijkheid hernomen zal worden in de nieuwe uitvoeringsbesluiten. Dit wordt tevens opgelegd door Overweging 43 van de Verordening.

Zie in dat kader paragraaf 28:

‘28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden. (Eigen onderlijning)’ ».

La Déclaration d'Helsinki citée par le délégué constitue un texte comprenant une série de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, initialement adoptée en 1964 par l'assemblée générale de l'Association médicale mondiale et revue à plusieurs reprises depuis. Il ne s'agit cependant pas d'une norme contraignante applicable par elle-même en droit interne belge. Si l'article 10, alinéa 2, de 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' fait référence à ce texte, le Conseil d'État a cependant formulé les observations suivantes dans un avis sur un projet d'arrêté royal qui a donné lieu à cette disposition.

« Un certain nombre de dispositions font référence à des documents internationaux, comme les articles 2, alinéa 3, et 20, f) (lire: 6°), en projet, qui font référence à certains points (du Volume IV) de 'La réglementation des médicaments dans l'Union européenne' publiée par la Commission européenne 'dans sa version la plus récente disponible' et l'article 10, alinéa 2, en projet, qui dispose que 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 (1996).

Le fonctionnaire délégué a précisé ce qui suit à ce sujet:

‘wat betreft verwijzingen naar de gedetailleerde richtsnoeren: dit zijn in de sector welbekende teksten die trouwens telkens bij opstelling ter consultatie en commentaar staan voor alle belanghebbenden (bepaalde periode) alvorens zij worden aangenomen. Deze richtsnoeren zijn algemeen bekend + evolueren zo regelmatig + zijn zeer omvangrijk dat een continue opname ervan in Belgisch recht onmogelijk zou zijn. Website: [pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/volume 4 of pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm](http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/volume%204%20of%20pharmacos.dir200120ec.htm) meer specifiek voor geneesmiddelen voor klinische proeven. Deze bevat ook de verklaring van Helsinki die een algemeen bekende tekst is in de sector en die trouwens eigenlijk

¹³ Note 1 de la citation : Full text: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

¹⁴ Note 2 de la citation : In de huidige Wet 7 mei 2004 wordt de naleving van de *Good Clinical Practices* opgelegd d.m.v. art. 26, § 1 van de wet en het desbetreffende uitvoeringsbesluit, nl. art. 9 e.v. KB 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. Art. 10, lid 2 van het vermelde KB bepaalt '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.'

in de gedetailleerde richtsnoeren hernomen wordt.'

Si en ce qui concerne la 'réglementation des médicaments dans l'Union européenne', il peut se justifier de travailler par référence dès lors qu'il ne s'agit pas de règles contraignantes à proprement parler, ce n'est toutefois pas le cas en ce qui concerne la Déclaration d'Helsinki susmentionnée, les essais cliniques devant obligatoirement être effectués conformément aux règles édictées dans cette déclaration. Dès lors, il s'impose de transposer ces règles en droit interne et de les publier adéquatement (par exemple dans une annexe jointe à l'arrêté en projet) »¹⁵.

La circonstance que cette observation de l'avis n'a pas été suivie à l'époque ne porte pas atteinte à sa validité. Si les auteurs du projet souhaitent que soient applicables des règles plus strictes que celles prévues à l'article 31, paragraphe 1, g), ii), du règlement, conformément au paragraphe 2 de cet article, dans le prolongement ou non de la Déclaration d'Helsinki, il y a lieu de l'indiquer expressément dans le dispositif en projet en visant la disposition précitée du règlement.

Le considérant (43) du règlement, visé par le délégué, ne conduit du reste pas à une autre conclusion, dès lors qu'il mentionne uniquement que si « [d]es questions précises sur la norme de qualité appropriée [sont] soulevées au cours de l'élaboration, de la conduite, de l'enregistrement et de la notification d'essais cliniques », « les lignes directrices de l'ICH sur les bonnes pratiques cliniques^[16] devraient être prises en compte de manière appropriée pour l'application des règles prévues par [ce] règlement, pour autant qu'il n'y ait pas d'autres orientations spécifiques publiées par la Commission et que lesdites lignes directrices soient compatibles avec [ce] règlement ». On ne peut en déduire que les passages pertinents de ces lignes directrices ou de la Déclaration d'Helsinki prévalent par eux-mêmes, à titre de normes plus strictes, sur les prescriptions du règlement, au contraire.

B. Délégations de pouvoir réglementaire à l'AFMPS

5. Conformément à l'article 17, § 2, du projet, l'AFMPS peut, « après concertation avec le Collège, établir les modèles respectifs de rapport qui sont utilisés par l'AFMPS et les Comités d'éthique ». Les articles 25, § 2, et 31, § 2, de la loi à adopter confèrent à l'AFMPS le pouvoir de déterminer, après concertation avec le Collège, les modèles respectifs de rapport qui sont utilisés par l'AFMPS et les comités d'éthique pour l'évaluation de la demande d'élargissement ultérieur à un État membre concerné et de la demande d'autorisation de modifications substantielles d'un essai clinique. À propos de la portée de ces délégations de pouvoir réglementaire, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Dit is een technische delegatie, waarbij enkel de mogelijkheid wordt gecreëerd om zogenaamde 'templates' voor het verslag uit te werken. Op zich wordt er geenszins op

¹⁵ Avis C.E. 40.219/3 du 25 avril 2006 sur un projet devenu l'arrêté royal du 18 mai 2006 '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'.

¹⁶ Selon le même considérant, il s'agit d'un 'ensemble détaillé de lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques [qui] constitue (...) une norme acceptée à l'échelle internationale pour l'élaboration, la conduite, l'enregistrement et la notification d'essais cliniques et est conforme aux principes issus de la déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association médicale mondiale'.

deze wijze de mogelijkheid gegeven aan het FAGG om bv. te gaan bepalen welke informatie er al dan niet moet worden meegedeeld – dit is reeds in de Verordening en de wet opgenomen. Daarbij bemerken we dat het de Commissie is die templates zal uitwerken. De mogelijkheid voor het FAGG wordt slechts voorzien in zoverre de Commissie niet tijdig de templates uitwerkt, of indien zij niet alle templates die op Belgisch niveau noodzakelijk zijn uitwerkt. Dergelijke templates vergemakkelijken enkel de consolidatie van het advies ».

Si les délégations à l'AFMPS en projet se limitent effectivement à la portée définie par le délégué, elles ne soulèvent pas d'objection du point de vue juridique.

L'exposé des motifs mentionne toutefois, à tort, que le Roi peut fixer des modèles de rapport d'évaluation. Comme en a convenu le délégué, cette mention devra être adaptée.

C. Référence au règlement

6. Dans le texte néerlandais du projet, les références au règlement ne sont pas formulées correctement. L'article 12, § 1^{er}, du projet, par exemple, vise l'article 5, « § 1, leden 3 tot 5 », alors qu'il faut écrire : « lid 1, derde tot vijfde alinea ». On adaptera en ce sens toutes les références à des parties d'articles du règlement dans le texte néerlandais.

EXAMEN DU TEXTE

Article 1^{er}

7. L'article 1^{er} du projet doit mentionner que cette loi règle une matière visée à l'article 74 (et non : 78) de la Constitution.

Article 2

8. Dans le texte néerlandais de l'article 2 du projet, on écrira, à l'instar du texte français, « klinische proeven als bedoeld bij verordening (...) ».

Article 6

9. L'alinéa 1^{er} de l'article 6, § 2, du projet règle la composition des comités d'éthique mais l'alinéa 2 de cette disposition habilite le Roi à préciser les règles (lire : les modalités) concernant la composition. Interrogé à propos de la portée de cette habilitation, le délégué a répondu ce qui suit :

« Het doel van deze bepaling is meervoudig. Enerzijds is het de bedoeling om, op basis van deze bepaling (samen gelezen met art. 6, § 3, lid 3 Voorontwerp) o.a. een bijzondere bekwaamheid en expertise van de leden te kunnen vereisen, m.b.t. de proeven van fase I, door bv. bijkomende leden te vereisen. Zo bv. zou de aanwezigheid van een vertegenwoordiger van de 'gezonde vrijwilligers' kunnen worden vereist, bovenop de gewone samenstelling.

Ook is het de bedoeling om, voor alle ethische comités, bij KB uit te werken welke expertise er verzocht wordt van de leden, welke de vorming van de leden van de ethische comités dient te zijn, e.d.m. Vooral m.b.t. de vertegenwoordiger van de patiënten zou verder kunnen worden uitgewerkt dat het een afgevaardigde van een patiëntenorganisatie betreft, teneinde te vermijden dat een ethisch comité bv. een arts of een psychiater zou aanstellen die het standpunt van de patiënten zou vertegenwoordigen (hetgeen in de praktijk voorkomt) ».

La désignation de membres supplémentaires en vue d'émettre des avis sur des tests de phase I ne soulève pas d'objection en ce qui concerne la compatibilité avec le règlement (voir l'observation 3.1.4, relative à l'article 9, § 1^{er}, alinéa 2, troisième phrase, du projet, comparable à l'égard du Collège), mais il vaudrait mieux préciser, au moins dans l'exposé des motifs, l'objectif poursuivi par la délégation en projet.

10. Indépendamment de l'observation formulée au point 3.2.2 concernant les incompatibilités pour les membres des comités d'éthique, on écrira, dans le texte néerlandais de l'article 6, § 2, alinéa 4, quatrième tiret (lire : 4°), « hoofd van het verpleegkundig departement » au lieu de « diensthoofd van de verpleegafdeling van een ziekenhuis », comme l'a relevé à juste titre le délégué¹⁷.

La même observation vaut pour l'article 9, § 2, 4°, du projet, où figure « hoofd van de verpleegafdeling van een ziekenhuis ».

11. L'article 6, § 3, alinéa 1^{er}, du projet prévoit que les comités d'éthique doivent répondre aux normes d'agrément fixées par le Roi. Conformément à l'alinéa 2, ces normes concernent en particulier une série de thématiques qu'il énumère. Le délégué a confirmé que le projet vise une énumération indicative :

« De opsomming is exemplatief [lees: enuntiatief], aangezien de Koning bijkomende erkenningsvoorwaarden kan opleggen, zich o.a. baserend op het vereiste niveau van expertise van de leden (zoals voorzien in art. 6, § 2), enz. Tevens kan de erkenning van de ethische comités gekoppeld worden aan de naleving van de Verordening en de wet, en kan hieraan verdere invulling gegeven worden door de Koning, alwaar dit voorzien is. Verder kan het College, in het kader van haar opdracht, standaardprocedures en kwaliteitscontrolesystemen uitwerken. De medewerking hieraan door de ethische comités kan worden opgelegd als erkenningsnorm ».

Si les auteurs du projet ont d'ores et déjà une idée des thématiques qui, outre celles qui sont déjà mentionnées à l'article 6, § 3, alinéa 2, du projet, peuvent servir de normes d'agrément, il est recommandé de les inscrire également dans la disposition en projet.

12. L'article 6, § 4, alinéa 3, du projet habilite le Roi à fixer les conditions d'octroi, de refus, de suspension et de retrait de l'agrément des comités d'éthique. À la question de savoir si cette habilitation vise d'autres conditions que les conditions d'agrément énoncées à l'article 6, § 3, du projet, le délégué a donné la réponse suivante :

¹⁷ Voir en effet l'article 23, alinéa 2, 1°, de la loi coordonnée du 10 juillet 2008 'sur les hôpitaux et autres établissements de soins'.

« Dit artikel heeft betrekking op de procedurele voorwaarden en modaliteiten voor de toekenning, weigering, schorsing of intrekking van de erkenning. Zo bv. dient de te volgen procedure bij het vaststellen van een inbreuk door een [ethisch comité] te worden uitgewerkt evenals de te volgen procedure voor de schorsing of intrekking van de erkenning van dit ethisch comité. Eveneens kan worden vastgelegd dat (bv.) een initiële erkenning slechts voor één jaar wordt toegekend, i.p.v. de maximale termijn van 4 jaar. Het is niet de bedoeling om naast de erkenningsvoorwaarden voorzien in art. 6, § 3, nog bijkomende inhoudelijke erkenningsvoorwaarden op te leggen via dit artikel. (...) ».

L'article 6, § 5, du projet habilite le Roi à fixer la procédure de demande de l'agrément des comités d'éthique. Interrogé quant à la question de savoir s'il ne faut pas également prévoir que le Roi fixe la procédure de suspension et de retrait de l'agrément, le délégué a répondu ce qui suit :

« Wij meenden dat dit vervat was in art. 6, § 4, lid 3 Voorontwerp. Terecht merkt u echter op dat dit verwarrend is. Wij stellen dan ook voor om art. 6, § 4 en § 5 te herschrijven als volgt:

‘§ 4. De erkenning wordt door de Minister verleend voor een hernieuwbare periode van maximaal vier jaar.

De Minister weigert of schorst de erkenning, of trekt deze in indien het Ethisch comité niet aan zijn verplichtingen opgelegd door deze wet of haar uitvoeringsbesluiten, voldoet.

Onverminderd het vorige lid kan de Koning de modaliteiten voor toekenning en weigering van de erkenning, en de voorwaarden en modaliteiten voor schorsing of intrekking van de erkenning vastleggen.

§ 5. De Koning stelt de procedure voor erkenning, schorsing en intrekking van de erkenning vast.

De Koning kan een bijkomende erkenning verplicht stellen voor de evaluatie van klinische proeven van fase 1.

§ 4. L'agrément est accordé par le Ministre pour un délai renouvelable de quatre ans maximum.

Le Ministre refuse l'agrément, suspend l'agrément ou le retire si le Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées par la présente loi ou ses arrêtés d'exécution.

Sans préjudice de l'alinéa précédent, le Roi peut fixer les modalités d'octroi et de refus de l'agrément, et les conditions et les modalités de suspension et de retrait de l'agrément.

§ 5. Le Roi fixe la procédure de demande, de suspension et de retrait de l'agrément.

Le Roi peut imposer une agrément supplémentaire pour l'évaluation des essais de phase 1.’

Hierbij wordt tevens toegevoegd dat de bijkomende erkenning betrekking heeft op de evaluatie van proeven van fase I. Het verrichten van proeven van fase I wordt niet aan een bijkomende erkenning onderworpen. De reden hiertoe vloeit voort uit onze eerdere uiteenzetting (...) ».

Le paragraphe 4 proposé par le délégué demeure obscur quant à l'articulation des modalités qui y sont mentionnées par rapport aux normes d'agrément dont il est fait état à l'article 6, § 3, du projet. Il convient d'y remédier. Si, comme l'a laissé entendre le délégué, l'intention est uniquement d'élaborer des conditions et des règles procédurales en vue de l'octroi, du refus, de la suspension ou du retrait de l'agrément, une délégation au Roi lui permettant de fixer la procédure d'octroi, de suspension et de retrait de l'agrément peut suffire et le paragraphe 4, alinéa 3, pourra dès lors être omis.

Article 9

13. À la question de savoir si l'article 9 du projet ne doit pas déterminer le nombre de membres qui composent le Collège ainsi que la qualité de ceux-ci, le délégué a répondu en ces termes :

« De rol van het College is deels adviserend, deels technisch-ondersteunend. Het benodigde aantal personen zal derhalve variëren doorheen de 'levensduur' van het College. Daar waar er o.a. bij de opstart van het systeem veel personen zullen worden geconsulteerd voor de uitwerking van SOPs, kwaliteitssystemen, e.d.m., zal er tijdens een later stadium slechts een kerngroep actief blijven. De 'kerngroep' van het College zal de andere taken, m.n. de toewijzing van de protocollen aan de ethische comités, verder vervullen.

Op dit ogenblik is het nog niet duidelijk hoeveel leden er noodzakelijk zijn om het College op een correcte en efficiënte wijze te laten werken. Om die reden werd er geen minimum aantal leden voorzien – dit wordt overgelaten aan de Koning. Voor wat betreft hun hoedanigheid wordt enkel bepaald dat het orgaan onafhankelijk optreedt (...) ».

Conformément à l'article 9, § 1^{er}, alinéa 3, du projet, le Roi fixe les modalités pour l'application de cet article et détermine en particulier l'expérience requise des membres en matière soit de gestion de la qualité, soit d'étude clinique. À ce sujet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Hieromtrent wordt o.a. de expertise van de leden van het College, de samenstelling van het College en de werking van het College bedoeld, in zoverre het niet volstaat dat zulks op intern niveau van het College wordt geregeld. Onder andere kunnen verdere waarborgen worden ingewerkt ter bescherming van de onafhankelijkheid van het College ».

Eu égard à l'indépendance du Collège, requise par le règlement (voir l'observation 3.2.1), il serait préférable d'également fixer dans la disposition en projet des critères que le ministre doit prendre en compte lors de la nomination des membres.

14. Aux termes de l'article 9, § 2, 6°, du projet, la qualité de membre du Collège n'est pas compatible avec celle de membre du personnel de l'AFMPS. À la question de savoir s'il ne faut pas y ajouter également le personnel du SPF Santé publique, le délégué a répondu ce qui suit :

« Dit is onmogelijk, aangezien een belangrijk deel van de taken binnen het College zullen worden uitgevoerd door personeel van (of ter beschikking gesteld door) de FOD Volksgezondheid. Er dient echter voor deze personeelsleden te worden voorzien dat zij

onafhankelijk van de FOD Volksgezondheid opereren. Evenwel dienen we te bemerken dat er ook geen principieel belangenconflict is tussen deze hoedanigheden. De FOD Volksgezondheid spreekt zich immers, in het nieuwe stelsel, niet uit over de aanvraag van een opdrachtgever, daar waar het FAGG dit wel doet ».

À la question de savoir pourquoi le Collège est institué au sein du SPF Santé publique et non au sein de l'AFMPS, le délégué a toutefois déclaré plus tôt ce qui suit :

« Het College wordt opgericht in de schoot van de FOD Volksgezondheid, als onafhankelijk orgaan. Hoewel de medewerkers van het College tewerkgesteld worden door de FOD Volksgezondheid, opereren zij op een onafhankelijke wijze. Teneinde iedere 'link' tussen het FAGG en het College, die beide delen van het advies aanleveren, te vermijden, werd het College bij de FOD opgericht. Daarenboven is het FAGG het bevoegde agentschap voor de goedkeuring voor klinische proeven (als National Contact Point in de zin van de Verordening) net de organisatie waarvan het College en de [ethische comités] onafhankelijk dienen te zijn – elke schijn van afhankelijkheid dient te worden vermeden ».

Le Conseil d'État voit mal comment le principe d'instituer le Collège en tant qu'organisme indépendant se concilie avec un recours aux collaborateurs du SPF Santé publique dont il est soutenu qu'ils agissent indépendamment du SPF Santé publique. On peut dès lors se demander si le Collège ne devrait pas plutôt être composé d'experts externes, qui seraient éventuellement assistés ou soutenus par des collaborateurs du SPF Santé publique, mais qui seraient seuls à disposer du pouvoir décisionnel. On retrouve d'ailleurs déjà en partie ce mode d'organisation à l'article 9, § 6, alinéa 2, du projet.

15. L'article 9, § 3, alinéa 1^{er}, 1^o, du projet prescrit que le Collège a notamment pour mission « la communication avec les [c]omités d'éthique comme point de contact unique de l'AFMPS ». À la question de savoir comment interpréter ce rôle de « point de contact unique », le délégué a répondu ce qui suit :

« Het College is het unieke aanspreekpunt voor het FAGG. Het College wijst een [ethisch comité] aan, verstrekt alle benodigde info aan het [ethisch comité] en ontvangt het advies van het [ethisch comité], teneinde dit over te maken aan het FAGG. Het College is derhalve de eerste schakel in de keten, voor wat betreft het ethisch gedeelte van het advies. Het College garandeert derhalve dat (op onafhankelijke wijze) een onafhankelijk en kwalitatief hoogstaand ethisch comité wordt aangewezen om het protocol te evalueren. Er is derhalve sprake van het 'unieke contactpunt' om te vermijden dat het FAGG zelf op zoek zou moeten gaan naar het bevoegde ethische comité. Het FAGG kan zich tot het College richten, dat alle communicatie tussen het FAGG en het ethisch comité regelt. Het FAGG kan evenwel rechtstreekse contacten hebben met de ethische comités, dit artikel is hiertoe geen hinderpaal. Het College wordt slechts aangewezen als 'single point of contact'. Dit betekent echter geenszins dat het College namens het FAGG zou optreden ».

Si l'intention est de prévoir que l'AFMPS peut avoir des contacts avec les comités d'éthique uniquement via le Collège, ainsi que semble le soutenir le délégué, il conviendrait de l'exprimer plus clairement dans le projet.

16. Le délégué a convenu que l'article 9, § 3, alinéa 1^{er}, 2^o, du projet doit aussi mentionner la mission qu'assume le Collège dans le cadre du recours gracieux visé à l'article 48 du projet, à savoir la désignation d'un comité d'éthique chargé de transmettre au ministre un avis motivé.

Article 10

17. L'article 10 du projet doit viser l'article 2, *paragraphe* 2, 20 (et non : l'article 2, 20^o), du règlement.

Article 16

18. Comme le délégué l'a lui-même indiqué (voir l'observation 3.1.1), la mention, dans l'exposé des motifs, de l'hypothèse où la Belgique est désignée comme État membre rapporteur doit être omise.

Article 18

19. Le délégué a convenu qu'il serait plus logique d'inscrire l'actuel article 18, 3^o, du projet au début de l'énumération.

Article 26

20. Dans le texte néerlandais de l'article 26 du projet, on écrira à l'alinéa 1^{er} « beslist over » (et non : « beslist ») et à l'alinéa 4 « informeert » (et non : « informeer »).

Article 37

21. La question se pose de savoir ce qu'il y a lieu d'entendre par la date d'entrée en vigueur dont il est fait mention à l'article 37 du projet, relatif à l'accréditation des centres de phase I. Le délégué a fourni la réponse suivante :

« L'on vise la date d'entrée en vigueur du système d'accréditation lui-même, et non de l'article 37. Par ailleurs, ce n'est pas parce que l'article 37 serait en vigueur que le système d'accréditation le serait déjà puisqu'il demande des mesures d'exécution prises par le Roi. L'on reprend dans cette nouvelle loi l'article 26/1 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ».

Sous réserve de l'observation formulée au point 3.1.3, on écrira de préférence que le Roi fixe la date à partir de laquelle le système d'accréditation est applicable.

Article 40

22. Par souci d'exhaustivité, mieux vaudrait préciser à l'article 40, § 1^{er}, du projet, qu'il s'agit de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire *de médicaments expérimentaux non autorisés et de médicaments auxiliaires non autorisés* (voir également les articles 66 et 69 du règlement).

Article 42

23. Dans l'énumération des normes juridiques, figurant à l'article 42, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, du projet, dont la surveillance de l'application est confiée à certains membres du personnel de l'AFMPS, il y a également lieu de mentionner les actes d'exécution et les actes délégués de la Commission européenne, pris en exécution du règlement.

Article 43

24. Selon l'article 43, § 4, du projet, le Roi peut déterminer les lignes directrices qui sont suivies lors de l'exécution des inspections. Si l'intention était uniquement de formuler un certain nombre de principes non obligatoires, il serait préférable de renoncer à la disposition en projet. Si, au contraire, l'intention est d'édicter des règles contraignantes pour les inspecteurs concernés, celles-ci devront être établies par la voie d'une norme juridique formelle, comme un arrêté royal, et non par des « lignes directrices ».

Par ailleurs, la question se pose de savoir comment de telles lignes directrices ou normes juridiques s'articuleront avec les actes d'exécution relatifs aux modalités des procédures d'inspection, que devra adopter la Commission européenne conformément à l'article 78, paragraphe 7, du règlement. En tout cas, elles ne peuvent pas aller à leur rencontre.

Article 45

25. À l'article 45, § 1^{er}, 2^o, du projet, il est notamment fait état d'un « professionnel de la santé ». De l'accord du délégué, il vaudrait mieux formuler plus précisément cette disposition pénale en projet et écrire : « professionnel des soins de santé, au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015 ».

26. L'article 45, § 1^{er}, 4^o, du projet porte sur les infractions qui ont été commises dans le cadre d'une « organisation criminelle ». Le délégué a déclaré que ces termes ont été empruntés à l'article 13, e, de la Convention du Conseil de l'Europe 'sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique', faite à Moscou le 28 octobre 2011 (Convention Medicrime).

Il n'en demeure pas moins qu'il est préférable de faire expressément référence à l'article 324bis du Code pénal qui définit les termes « organisation criminelle ». Si ces termes

devraient néanmoins avoir une autre portée, il faudrait intégrer celle-ci dans la disposition en projet mais en recourant de préférence à une autre dénomination.

27. Le délégué a confirmé que dans l'article 45, §§ 6 et 7, du projet, il faut non seulement faire référence aux peines mentionnées dans les paragraphes 1^{er} et 2 de cet article, mais aussi aux peines visées à l'article 44 du projet.

Article 46

28. L'article 46 du projet fait référence à l'article 17, §§ 1^{er}, 2, 3, 5 et 8, de la loi sur les médicaments. Le délégué a convenu que le paragraphe 4 devra également être ajouté à cette énumération.

Article 47

29. L'article 47, § 1^{er}, 4^o, du projet prévoit une rétribution pour les activités d'inspection relatives au contrôle du respect du règlement, de la loi dont l'adoption est envisagée, et des bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux et auxiliaires.

Pour qu'une taxe puisse être qualifiée de rétribution – et non d'impôt – de manière à ce que la fixation de son montant puisse être déléguée au Roi, il est requis qu'il s'agisse de la rémunération d'un service accompli par l'autorité au bénéfice du redevable considéré isolément et que cette taxe ait un caractère purement indemnitaire, de sorte qu'un rapport raisonnable doit exister entre le coût ou la valeur du service fourni et le montant dû par le redevable ¹⁸.

À la question de savoir en quoi les activités d'inspection concernées peuvent être considérées comme un service accompli au bénéfice du redevable considéré isolément, le délégué a fourni la réponse suivante :

« Les activités d'inspection sont la préparation de l'inspection, l'exécution de l'inspection la remise d'un rapport d'inspection etc. Donc grâce à l'Inspection, et plus particulièrement le rapport, celui qui paie la rétribution sait si les activités inspectées respecte oui ou non les législations en vigueur ».

Les contributions obligatoires pour la réalisation de simples inspections, uniquement dans le cadre des missions d'exécution classiques de l'autorité, ne peuvent être considérées comme un service accompli au bénéfice du redevable, considéré isolément. Il pourrait, le cas échéant, en être autrement si ces inspections donnaient lieu, par exemple, à l'octroi d'un certificat attestant que l'intéressé agit en se conformant aux règles ¹⁹. Tel n'est toutefois pas le cas en l'espèce. À moins que le dispositif en projet soit adapté dans le sens indiqué, il s'agit d'un impôt et il y a lieu, dès lors, d'en fixer le montant dans le dispositif en projet lui-même.

¹⁸ C.C., 10 juillet 2014, n° 104/2014, B.3.

¹⁹ Voir l'avis C.E. 51.331/3 du 22 mai 2012 sur un projet devenu l'arrêté royal du 16 juillet 2012 'modifiant l'arrêté royal du 20 juillet 1993 fixant le montant des rétributions visées à l'article 13bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments'.

30. À l'article 47, § 4, du projet, mieux vaut préciser que la clé de répartition qui y est mentionnée, est fixée par le Roi, comme l'a confirmé le délégué.

31. Selon l'article 47, § 5, du projet, le Roi peut instaurer, à charge du promoteur d'un essai clinique, d'autres « redevances » (lire : contributions) que celles prévues au paragraphe 1^{er} de cet article, pour l'exécution de missions de l'AFMPS visées par le règlement, la présente loi, et les arrêtés pris en exécution de celle-ci, dont Il détermine le montant et les modalités. Selon l'exposé des motifs, ces contributions doivent être considérées comme des rétributions. À la question de savoir comment cette thèse peut être justifiée d'une manière aussi générale, le délégué a répondu :

« Naar onze mening betreft het in deze wel degelijk retributies, aangezien het gaat om vergoedingen voor taken die wel degelijk hun grondslag vinden in de Verordening of de wet. Wanneer een retributie wordt vastgesteld, moet de bepaling in kwestie (in dit geval art. 47, § 5) samen gelezen worden met art. 13, § 2 van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

Deze nieuwe wet zal immers behoren tot de bevoegdheid van het FAGG. Voor elke retributie die aldus betrekking heeft op de bevoegdheden of taken van het FAGG dient derhalve, door samenlezing met art. 13, § 2 van de wet van 20 juli 2006, men advies te verzoeken aan het Doorzichtigheidscomité en dient de retributie per KB bij Ministerraad te worden opgelegd. Zodoende worden de nodige garanties ingebouwd om te verzekeren dat het gaat om een vergoeding van een dienst die de overheid presteert ten voordele van een heffingsplichtige, individueel beschouwd en dat er derhalve een verhouding is tussen de kostprijs en het verschuldigde bedrag. »

Dans les circonstances actuelles, le Conseil d'État ne peut se faire une idée des contributions visées pour pouvoir établir si elles peuvent réellement être considérées comme des rétributions. En tout état de cause, il convient, dans l'hypothèse d'une rétribution également, de déterminer dans une loi les cas dans lesquels elle est due. La description contenue dans la disposition actuellement en projet est trop générale et doit être précisée.

Le délégué a ensuite convenu qu'il est préférable de remplacer la mention des « modalités » par une description plus spécifique, comme par exemple « les modalités de paiement ».

32. À l'article 47, § 6, du projet, il faut préciser de quel « indice » il s'agit.

Article 50

33. La modification figurant à l'article 50 du projet impliquerait que la date de la loi dont l'adoption est envisagée ne serait pas mentionnée. Cette date doit donc y figurer, provisoirement en y indiquant « ... ».

Cette observation vaut également pour les articles 51, 52 et 55 du projet.

Article 54

34. L'article 54 du projet vise à abroger les articles 26/1 et 30, § 9/1, de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine'. À la question de savoir pourquoi seules ces dispositions sont abrogées et si les adaptations de cette loi ne doivent pas être interprétées dans un sens plus large, vu l'applicabilité de celle-ci aux essais cliniques qui relèvent du champ d'application du règlement, le délégué a répondu ce qui suit :

« Enkel de bepalingen m.b.t. de accreditatie worden opgeheven, op dit moment. Deze wordt immers overgenomen in het Voorontwerp en er moet worden vermeden dat er een dubbele grondslag voor de accreditatie bestaat.

De wet van 7 mei 2004 dient aan een afzonderlijke herwerking te [worden] onderworpen, aangezien deze, zoals u terecht bemerkt, overlapt met de Verordening. Evenwel is het onmogelijk om de Wet van 7 mei 2004 voortijdig op te heffen. De reden hiertoe is meervoudig. Vooreerst is er een periode waarin de Verordening nog niet van toepassing is, m.n. tot op het ogenblik dat het EU portaal gevalideerd wordt (zie art. 99, lid 2 juncto art. 82, lid 3 Verordening).

Daarnaast is er sprake van een transitieperiode, waarin de opdrachtgever de keuze heeft tussen het systeem onder de Richtlijn 2001/20/EG (en dus de Wet van 7 mei 2004) en het systeem van de Verordening, zoals uiteengezet in art. 98 Verordening:

‘1. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, blijft Richtlijn 2001/20/EG tot drie jaar na de in artikel 96, tweede alinea, van deze verordening bedoelde datum van toepassing op een klinische proef, indien het verzoek om toelating voor die klinische proef krachtens die richtlijn vóór die datum is ingediend.

2. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, mag overeenkomstig de artikelen 6, 7 en 9 van Richtlijn 2001/20/EG met een klinische proef worden aangevangen wanneer het verzoek om toelating van die klinische proef is ingediend tussen 6 en 18 maanden na de datum van bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, bedoelde kennisgeving of indien de bekendmaking van die kennisgeving eerder plaatsvindt dan 28 november 2015, indien dat verzoek tussen 28 mei 2016 en 28 mei 2017 is ingediend. Op die klinische proef blijft die richtlijn tot 42 maanden na de datum van bekendmaking van de kennisgeving bedoeld in artikel 82, lid 3 van deze verordening, of indien de bekendmaking eerder plaatsvindt dan 28 november 2015 tot 28 mei 2019 van toepassing.’

Wij zijn het evenwel [ermee] eens dat zulks een onzekere situatie uitmaakt, dewelke wij liever zouden vermijden. Wij vragen ons derhalve af of het haalbaar is, met oog op de rechtszekerheid en de duidelijkheid van de wet, om art. 54 aan te vullen met een nieuwe § 1, zodat het artikel als volgt wordt uitgeschreven:

‘Art. 54, § 1. De wet van 7 mei 2004 wordt opgeheven, voor wat betreft klinische proeven zoals gedefinieerd in artikel 2, § 2, 2. en 3. van de Verordening.

De in het eerste lid vermelde wet blijft evenwel van kracht voor de in art. 98 van de Verordening voorziene gevallen.

§ 2. In de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon worden opgeheven:

1° artikel 26/1 ingevoegd bij de wet van 26 december 2015;

2° artikel 30, § 9/1, ingevoegd bij dezelfde wet.

Art. 54, § 1^{er}. La loi du 7 mai 2004 est abrogée pour ce qui concerne les essais cliniques, comme définis à l'article 2, § 2, 2. et 3. du Règlement.

La loi visée par l'alinéa 1^{er} reste cependant d'application pour les cas prévus à l'article 98 du Règlement.

§ 2. Dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, les articles suivants sont abrogés :

1° l'article 26/1, inséré par la loi du 26 décembre 2015 ;

2° l'article 30, § 9/1, inséré par la même loi.' »

Invité à préciser s'il existe des essais dans le cadre desquels sont administrés des médicaments expérimentaux à des participants, qui ne relèvent toutefois pas du champ d'application du règlement et quelles dispositions du règlement et de la loi du 7 mai 2004 en attestent, le délégué a donné la réponse suivante :

« Ja, klinische proeven zonder interventie (in de Verordening omschreven als 'studies zonder interventie' – zie art. 2, § 2, 4. van de Verordening). Dit zijn klinische proeven die de 'gewone' medische praktijk bestuderen – er wordt dus niet ingegrepen in de behandeling van de patiënt, deze verloopt zoals deze gewoonlijk zou verlopen conform de stand van de wetenschap. Wel kan er gevraagd worden om een vragenlijst in te vullen, etc. Deze blijven echter onder het toepassingsgebied van de Wet van 7 mei 2004 ressorteren. Zie hieromtrent art. 1, lid 2 van de Verordening en art. 2, 8° en art. 3, § 1, lid 2 Wet 7 mei 2004. Zoals vermeld, zal de wet van 7 mei 2004 nog moeten worden hervormd. Daarom is echter verder voorbereidend werk vereist.²⁰ »

Il ne saurait être recommandé d'abroger des normes de droit « pour ce qui concerne » un aspect déterminé de celles-ci, au lieu d'intervenir formellement dans le champ d'application de cette loi²¹. En lieu et place du paragraphe 1^{er} proposé par le délégué, il convient d'insérer une disposition autonome dans la loi du 7 mai 2004 limitant le champ d'application de cette loi aux essais cliniques autres que ceux visés à l'article 2, paragraphe 2, 2 et 3, du règlement. La loi du 7 mai 2004 pourra alors, par la voie d'une disposition subséquente autonome, à abroger ultérieurement, encore être rendue applicable aux cas visés à l'article 98 du règlement.

Article 55

35. Dans la disposition à insérer à l'article 4, § 1^{er}, alinéa 3, 6°, de la loi du 20 juillet 2006 'relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé' (article 55 du projet), il y a également lieu de mentionner, outre la « la loi relative aux essais cliniques » (lire : la loi du ... relative aux essais cliniques), le règlement. Le délégué a formulé à cet égard la proposition de texte suivante :

« Art. 55. In artikel 4, § 1, derde lid, 6°, van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, worden een punt i) en een punt ii) toegevoegd, luidend als volgt:

²⁰ Note de la citation : « O.a.: er dient nog te worden onderzocht of de ethische comités voorzien in deze wet moeten worden herzien, of de wet dient te worden voorbereid op de aangekondigde Verordeningen Medical Devices (die zelf regels over onderzoek daaromtrent bevatten), enz. »

²¹ Voir *Principes de technique législative. Guide de rédaction des textes législatifs et réglementaires*, Conseil d'État, 2008, recommandation n° 106.2, à consulter sur le site Internet du Conseil d'État (www.raadvst-consetat.be).

‘i) de Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG’ en ‘ii) de wet betreffende klinische proeven’.

Art. 55. Dans l'article 4, § 1^{er}, alinéa 3, 6°, de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, un point i) et un point ii) sont ajoutés, qui disposent : ‘i) le Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE’ et ‘ii) la loi relative aux essais cliniques’ ».

La proposition peut être admise, à condition que soit mentionnée la date de la loi dont l'adoption est envisagée (provisoirement avec « ... ») et que les deux mentions soient insérées au point 6°, a, en regard de deux nouveaux tirets plutôt que comme i) et ii).

Article 56

36. Le délégué a confirmé qu'il est préférable d'omettre le segment de phrase « et dont il a connaissance » figurant à l'article 70, alinéa 5, en projet, de la loi coordonnée du 10 juillet 2008 'sur les hôpitaux et autres établissements de soins' (article 56 du projet), dès lors que le directeur de l'hôpital est informé de la demande d'évaluation d'un essai clinique conformément à la disposition en projet.

Article 58

37. À la question de savoir pour quel motif l'article 11, § 1^{er}, de la loi du 7 mai 2004 n'est pas rendu applicable aux « projets pilotes » organisés par l'AFMPS avant l'entrée en vigueur de la loi dont l'adoption est envisagée, le délégué a répondu comme suit :

« Ook art. 11, § 1 wordt uitgesloten, omdat dit verwijst naar de rol van de onderzoeker, die bij een volledig erkend een aanvraag dient in te dienen voor advies. Volgens de nieuwe wet (en dus ook in de pilootprojecten) zou het de bedoeling zijn dat de opdrachtgever één aanvraag indient, bij het FAGG, dewelke wordt overgemaakt aan een volledig erkend ethisch comité.

Dit betekent echter niet dat een experiment zomaar zou kunnen beginnen zonder advies van een ethisch comité van start kunnen gaan. Art. 5, 6° Wet 7 mei 2007 bepaalt immers dat een experiment enkel mag worden aangevat indien (o.a.) het protocol het voorwerp heeft uitgemaakt van een gunstig advies van een volledig erkend ethisch comité. Een gunstig advies blijft dus in ieder geval vereist, we wensten enkel de aanvraagprocedure, zoals voorzien in art. 11, §§ 1-3 en 7 uit te sluiten.

De pilootprojecten zullen een strikt omkaderd 'proefproject' betreffen, waarbij het FAGG de procedureregels zal uitwerken in de geest van de Verordening. De bedoeling daarbij is o.a. om de beoogde procedures aan testen te onderwerpen, zodat deze zo veel mogelijk kunnen worden bijgeschaafd, alvorens de Verordening daadwerkelijk in werking treedt. »

Il y a lieu d'élaborer pour ces « projets pilotes » un cadre légal plus clair dans lequel il sera indiqué sans ambiguïté quelles sont les dispositions de la loi du 7 mai 2004 encore d'application, notamment pour ce qui est de l'obligation de consulter un comité d'éthique. Le fait qu'il s'agit d'un dispositif limité dans le temps n'y change rien.

Ainsi qu'il a déjà été expliqué dans l'observation 34, mieux vaut d'ailleurs insérer ce dispositif dans la loi du 7 mai 2004 sous la forme d'une disposition autonome, qui pourra ensuite être abrogée ultérieurement.

Article 59

38. Mieux vaudrait rédiger l'alinéa 1^{er} de l'article 59 du projet comme suit :

« La présente loi entre en vigueur à la date à laquelle le Règlement est applicable conformément à son article 99, alinéa 2 ».

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Annemie GOOSSENS

Jo BAERT