



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 62.988/3
van 15 maart 2018

avis 62.988/3
du 15 mars 2018

over

sur

een ontwerp van koninklijk
besluit 'tot wijziging van het
koninklijk besluit van
14 december 2006 betreffende
geneesmiddelen voor menselijk
en diergeneeskundig gebruik'

un projet d'arrêté royal
'modifiant l'arrêté royal du
14 décembre 2006 concernant
les médicaments à usage
humain et vétérinaire'

Op 13 februari 2018 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 ontwerp van koninklijk besluit ‘tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik’.

Het ontwerp is door de derde kamer onderzocht op 6 maart 2018. De kamer was samengesteld uit Jo BAERT, kamervoorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Koen MUYLLE, staatsraden, en Greet VERBERCKMOES, 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 15 mars 2018.

*

Le 13 février 2018, 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 projet d'arrêté royal ‘modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire’.

Le projet a été examiné par la troisième chambre le 6 mars 2018. La chambre était composée de Jo BAERT, président de chambre, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Koen MUYLLE, conseillers d'État, et Greet VERBERCKMOES, greffier.

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

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

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 15 mars 2018.

*

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 rechtsgrond, alsmede van de vraag of aan de te vervullen vormvereisten is voldaan.

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

2. Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt in de eerste plaats tot de omzetting van richtlijn (EU) 2017/1572 van de Commissie van 15 september 2017 ‘tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad wat de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreft’. Daartoe worden wijzigingen aangebracht in de artikelen 2, 81 en 82 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 ‘betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik’, die betrekking hebben op geneesmiddelen voor menselijk gebruik, en wordt bijlage IV vervangen, waarbij de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen worden vastgesteld.

Daarnaast wordt in artikel 75 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 het vereiste geschrapt dat in de aanvraag om een vergunning voor vervaardiging, invoer en uitvoer van geneesmiddelen die radio-isotopen bevatten, moet worden aangetoond dat de bevoegde persoon waarover de vergunninghouder moet beschikken en die er verantwoordelijk voor is dat de geneesmiddelen overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen vervaardigd en gecontroleerd worden, of, indien het geneesmiddelen uit derde landen betreft, dat zij aan kwaliteitsanalyses worden onderworpen, tevens erkend is op grond van het koninklijk besluit van 20 juli 2001 ‘houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, van de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen’. In artikel 113bis van het koninklijk besluit van 14 december 2006 wordt de verplichting opgeheven voor het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: FAGG) om een telefoonnummer bekend te maken waarop meldingen inzake vermoedelijk vervalste geneesmiddelen of vermoedelijke kwaliteitsgebreken van geneesmiddelen kunnen gebeuren – de melding gebeurt voortaan alleen op een door het FAGG daartoe bekendgemaakt e-mailadres.

Wat geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik betreft, worden in de artikelen 142, 202, 208 en 209 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 gelijkaardige wijzigingen aangebracht. Tevens wordt de bepaling vervangen in artikel 238 van hetzelfde besluit aangaande de kennisgeving door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen (hierna: VHB) van elke stap aangaande het opschorten van het in de handel brengen van een geneesmiddel of het uit de handel nemen van een geneesmiddel, het verzoeken om intrekking van de VHB of het niet indienen van een aanvraag tot verlenging van de VHB.

RECHTSGROND

3.1. Voor het ontworpen artikel 81, §§ 1 en 2, van het koninklijk besluit van 14 december 2006 (artikel 3 van het ontworpen besluit) en voor de artikelen 5 en 11 van het ontworpen besluit kan worden gesteund op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning (artikel 108 van de Grondwet), gelezen in samenhang met artikel 12*bis*, § 1, elfde lid, eerste zin, van de wet van 25 maart 1964 ‘op de geneesmiddelen’ (hierna: de geneesmiddelenwet). Het beroep op de algemene uitvoeringsbevoegdheid is nodig omdat de in de voormelde wetsbepaling aan de Koning verleende machtiging om de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken die bij de vervaardiging van geneesmiddelen moeten worden nageleefd, vast te leggen, niet uit zichzelf de bevoegdheid inhoudt om nadere regels te bepalen inzake de interpretatie van die beginselen en richtsnoeren.

Voor de bijlage bij het ontworpen besluit wordt de rechtsgrond geboden door artikel 12*bis*, § 1, elfde lid, eerste zin, van de geneesmiddelenwet.

3.2. Het ontworpen artikel 81, § 3 (artikel 3 van het ontworpen besluit), vindt rechtsgrond in artikel 12*bis*, § 1, dertiende lid, tweede zin, van de geneesmiddelenwet.

3.3. Het ontworpen artikel 82, §§ 1 tot 4 (artikel 4 van het ontworpen besluit), en het ontworpen artikel 209, §§ 1 tot 4 (artikel 12 van het ontworpen besluit), vinden rechtsgrond in artikel 12*bis*, negende lid, eerste zin, van de geneesmiddelenwet.

3.4. Voor het ontworpen artikel 82, § 5 (artikel 4 van het ontworpen besluit), en het ontworpen artikel 209, § 5 (artikel 12 van het ontworpen besluit), wordt de rechtsgrond geboden door artikel 12*bis*, § 1, negende lid, van de geneesmiddelenwet (in zoverre de ontworpen bepalingen betrekking hebben op de inspecties in het kader van een onderzoek van een aanvraag tot een vergunning), alsook door artikel 14*bis*, § 5, van de geneesmiddelenwet (in zoverre de ontworpen bepalingen betrekking hebben op inspecties inzake de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen die na het verlenen van de vergunning plaatsvinden). De overeenkomstig de laatstgenoemde wetsbepaling door de Koning vast te stellen “richtsnoeren” die gevolgd worden bij het uitvoeren van inspecties kunnen worden gelijkgesteld met het kwaliteitssysteem waaraan in de ontworpen bepalingen wordt gerefereerd.

Doordat die ontworpen bepalingen een onvolledige omzetting inhouden van de relevante bepalingen van richtlijn (EU) 2017/1572, is een aanvullende omzetting vereist (zie opmerkingen 5.2.1 en 5.2.2), waarvoor de rechtsgrond evenwel ten dele problematisch is (zie opmerking 5.2.3).

3.5. De artikelen 7 en 10 van het ontworpen besluit vinden rechtsgrond in artikel 12*bis*, negende lid, eerste zin, van de geneesmiddelenwet.

3.6. De rechtsgrond voor artikel 8 van het ontworpen besluit wordt geboden door artikel 7*ter*, eerste zin, van de geneesmiddelenwet.

3.7. Artikel 13 van het ontworpen besluit vindt rechtsgrond in artikel 6, § 1*sexies*, vijfde lid, van de geneesmiddelenwet.

4.1. In zoverre bij het ontworpen besluit taken worden opgelegd aan het FAGG, kan daarvoor worden gesteund op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, gelezen in samenhang met de door de gemachtigde aangevoerde bepalingen van de wet van 20 juli 2006 ‘betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten’, namelijk artikel 4, § 1, eerste lid, en derde lid, 4°, a en b. De vraag rijst evenwel of naast de opdrachten vervat in die bepalingen ook geen andere opdrachten in aanmerking komen, zoals de opdrachten vermeld in artikel 4, § 1, derde lid, 4°, g en h, van dezelfde wet. Het staat aan de stellers van het ontwerp om dit nog eens te herbekijken.

4.2. In zoverre bij het ontworpen besluit een beroep wordt gedaan op de medewerking van personeelsleden van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle (hierna: FANC), kan daarvoor worden gesteund op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, gelezen in samenhang met de artikelen 9, 19, eerste lid, derde streepje, en 20, eerste lid, van de wet van 15 april 1994 ‘betreffende de bescherming van de bevolking en van het leefmilieu tegen de uit ioniserende stralingen voortspuitende gevaren en betreffende het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle’.

4.3. In zoverre bij het ontworpen besluit een beroep wordt gedaan op de medewerking van personeelsleden van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid en van het Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie, is daarvoor vooralsnog geen specifieke rechtsgrond vereist, aangezien deze twee instellingen enkel beschikken over rechtspersoonlijkheid voor het beheer van hun eigen vermogen. Van zodra evenwel de openbare instelling met rechtspersoonlijkheid Sciensano wordt opgericht, bedoeld in het reeds door de Kamer van volksvertegenwoordigers aangenomen wetsontwerp,¹ zullen de bepalingen waarin gewag wordt gemaakt van de medewerking van de betrokken personeelsleden moeten worden aangepast en zal daarvoor een geëigende rechtsgrond moeten worden gevonden, mogelijk in de voormelde aan te nemen wet.

ALGEMENE OPMERKINGEN

5. Wat betreft de overeenstemming van de bepalingen van hoofdstuk 1 met richtlijn (EU) 2017/1572, met de in artikel 47 van richtlijn 2001/83/EG² genoemde beginselen en richtsnoeren, gedetailleerde richtsnoeren of richtsnoeren, en met andere bepalingen van richtlijn 2001/83/EG, moet het volgende worden opgemerkt.

5.1. De definitie van de term “fabrikant”, in artikel 2, 1, van richtlijn (EU) 2017/1572 wordt niet omgezet bij het ontwerp. Ook in artikel 1 van de geneesmiddelenwet of in artikel 2 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 komt geen dergelijke definitie voor. Dit werd door de gemachtigde verantwoord als volgt:

“Il n’a pas été jugé utile de reprendre cette définition dans la mesure où l’article 12bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments est assez claire à cet égard.

¹ Wetsontwerp ‘tot oprichting van Sciensano’, *Parl.St.* Kamer 2017-18, nr. 54-2795/008.

² Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 ‘tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

Par ailleurs, il existe des fabricants de médicaments, de matières premières, de dispositifs médicaux, ... L'on n'a pas opté pour l'introduction de cette définition qui aurait entraîné une révision de l'ensemble des références aux fabricants dans l'ensemble du texte de l'arrêté royal, dès lors que le texte de la loi et le titre VI de la partie I sont assez clairs."

De Raad van State kan zich niet bij die zienswijze aansluiten. De omstandigheid dat de term in het huidige interne recht verschillende betekenissen heeft en dat de omzetting zou nopen tot een herziening van de internrechtelijke terminologie is als zodanig beschouwd geen reden om zich te onttrekken aan de verplichting om de richtlijn integraal om te zetten, zodat vaststaat dat de term "fabrikant" in de omzettingsregels inhoudelijk overeenstemt met de definitie in de voormelde richtlijnbeplating. De definitie van fabrikant moet dan ook worden omgezet in het koninklijk besluit van 14 december 2006, eventueel enkel in de artikelen 81 en 82 en in bijlage IV, door daarin telkens te vermelden "[i]n [dit artikel] [deze bijlage] wordt verstaan onder fabrikant: (...)".

5.2.1. Met het ontworpen artikel 82, § 5 (artikel 4 van het ontwerp), wordt de omzetting beoogd van artikel 3, leden 1 en 3, van richtlijn (EU) 2017/1572. Die omzetting blijkt echter niet volledig te zijn.

In de ontworpen bepaling, die grotendeels gebaseerd is op artikel 3, lid 3, van de voormelde richtlijn, wordt gewag gemaakt van een *kwaliteitssysteem voor de inspecties, dat gebaseerd moet zijn op de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures met betrekking tot inspecties en informatie-uitwisseling*. Artikel 3, lid 1, van richtlijn (EU) 2017/1572 houdt evenwel op meer algemene wijze in dat bij inspecties inzake de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, *rekening moet worden gehouden met de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures van de Unie voor inspecties en voor de uitwisseling van informatie*.

De gemachtigde antwoordde daarop het volgende:

"Vous avez raison, la référence à la compilation ne doit pas être restreinte au système de qualité. L'on pourrait introduire dans l'article qui reprendrait le §5 pour l'ensemble des inspections (...) un paragraphe qui disposerait que les personnes visées à l'article 14, §1^{er}, de la loi sur les médicaments qui effectuent les inspections, soit dans le cadre de la vérification des données dans le cadre d'une demande d'autorisation, soit par la suite (*wording* précis à travailler) prennent en compte la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations."

De gemachtigde stelde voor om daartoe een artikel 83/1 in te voegen "qui viendrait compléter le titre VI, chapitre I^{er} (si cela est compatible dans la numérotation des articles, l'article 83 étant suivi par l'article 83bis)".

Een dergelijke aanvulling is inderdaad vereist.

5.2.2. De gemachtigde verklaarde dat met "de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures van de Unie met betrekking tot inspecties en informatie-

uitwisseling”³ wordt bedoeld de door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in overeenstemming met de Europese Commissie gepubliceerde *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information* van 3 oktober 2014,⁴ meer bepaald de bladzijden 5 tot 13 (“*Quality Systems Framework for GMP Inspectorates*”).

De juridische waarde van die “verzameling van procedures” wordt niet bepaald in reeds bestaande omzettingbepalingen in de geneesmiddelenwet of in het koninklijk besluit van 14 december 2006. De gemachtigde verklaarde daarover het volgende:

“C’est toute la question concernant des lignes directrices. La directive 2017/1572 indique que ‘Les États membres prennent également en compte la compilation’. Sa valeur juridique est donc moins forte que celle d’une directive mais il n’y a pas de raison de ne pas la suivre dans le cadre de l’harmonisation de la matière et du travail des inspections des différentes autorités. Le respect de ces procédures est d’ailleurs vérifié dans le cadre du Joint audit program.”

Er kan worden aangenomen dat gaat om regels waarmee door de inspectiediensten van het FAGG rekening moet worden gehouden. In elk geval schrijft artikel 14bis, § 5, van de geneesmiddelenwet, dat de (mede) rechtsgrond biedt voor de ontworpen bepaling, voor dat de Koning de richtsnoeren kan bepalen die gevolgd worden bij het uitvoeren van de inspecties, los van de vraag of het nu gaat om formeel bindende rechtsregels. Alleen al opdat de ontworpen bepaling kan worden gesteund op die rechtsgrondbepaling is dus vereist dat het relevante onderdeel van de voormelde “verzameling van procedures” in het ontwerp worden opgenomen, ter omzetting van artikel 3, lid 1, tweede alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572.

5.2.3. Ook artikel 3, lid 1, eerste alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572 moet worden omgezet, maar het ontworpen artikel 82, § 5, bevat daaromtrent geen bepalingen. Bovendien kan die omzetting niet worden gesteund op de in opmerking 3.4 aangehaalde rechtsgrondbepalingen. De omzetting van die richtlijnbeepaling vergt dan ook een wijziging van de geneesmiddelenwet.

5.3. Artikel 3, lid 2, van richtlijn (EU) 2017/1572 wordt omgezet bij het ontworpen artikel 81, § 1 (artikel 3 van het ontwerp).

5.3.1. De “beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen” van geneesmiddelen, waarvan gewag wordt gemaakt in de voormelde bepalingen en die worden omgezet bij bijlage IV bij het koninklijk besluit van 14 december 2006, zoals te vervangen bij de bijlage bij het te nemen besluit, zijn de beginselen en richtsnoeren die worden vermeld in artikel 47, eerste alinea, van richtlijn 2001/83/EG. De “gedetailleerde richtsnoeren”, waarvan gewag wordt gemaakt in de voormelde bepalingen en in artikel 47, tweede alinea, van richtlijn 2001/83/EG, betreffen volgens de gemachtigde volume 4 van “*The rules governing medicinal products in the European Union*”, bekendgemaakt op de website van de Europese

³ Vermeld in artikel 3, lid 1, tweede alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572.

⁴ EMA/572454/2014 Rev 17.

Zie

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.

Commissie (Eudralex).⁵ Blijkens de inleiding van die publicatie wordt ze regelmatig geactualiseerd.

De richtlijnbeeping die inhoudt dat voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen gebruik moet worden gemaakt van de gedetailleerde richtsnoeren, wordt omgezet door te bepalen dat voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren de gedetailleerde richtsnoeren, bekendgemaakt door de Europese Commissie in de “Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie”, in acht genomen moeten worden, “in hun Franse en Nederlandse versie, zoals gepubliceerd op de website van het FAGG en die in werking treden op de dag van de bekendmaking van een kennisgeving in het Belgisch Staatsblad”. Bij gebrek aan een dergelijke kennisgeving of indien slechts een deel van de gedetailleerde richtsnoeren zijn bekendgemaakt, moeten de gedetailleerde richtsnoeren zoals bekendgemaakt door de Europese Commissie in de Voorschriften zelf, in hun laatst beschikbare versie, worden gebruikt.

Met de richtlijnbeeping wordt niet beoogd om de gedetailleerde richtsnoeren als bindende, door de rechtsonderhorigen na te leven regels op te leggen, maar wel om te bepalen dat bij de interpretatie van de in bijlage IV bij het koninklijk besluit van 14 december 2006 ter omzetting van richtlijn (EU) 2017/1572 bepaalde beginselen en richtsnoeren, die wel bindend zijn, rekening moet worden gehouden met de gedetailleerde richtsnoeren. Die gedetailleerde richtsnoeren worden bijgevolg niet als formeel bindende rechtsregels geconcipieerd, zodat kan worden aanvaard dat ze worden bekendgemaakt door de Europese Commissie via haar website.

Het zou meer in overeenstemming zijn met de aangehaalde richtlijnbeeping om het eerste lid van de ontworpen beeping te redigeren als volgt:

“Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moet rekening worden gehouden met de gedetailleerde richtsnoeren in volume 4 (*‘Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use’*) van de voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie. Het FAGG maakt een Nederlandse, Franse en Duitse vertaling ervan bekend op zijn website.”

Wat betreft de ontworpen beeping betreffende de inwerkingtreding van die gedetailleerde richtsnoeren “op de dag van de bekendmaking van een kennisgeving in het Belgisch Staatsblad”, verklaarde de gemachtigde het volgende:

“C’est l’entrée en vigueur des versions traduites des lignes directrices qui est dépendante de la publication d’une notification au Moniteur belge. Les lignes directrices de la Commission sont bien sûr directement applicables. (...) [C]ette règle permet de gérer la période entre l’entrée en vigueur de la disposition et la traduction de l’ensemble des textes des lignes directrices et leur publication sur le site internet de l’AFMPS. L’on ne peut en effet pas se permettre de n’avoir aucune ligne directrice d’application en Belgique pendant cette période, d’où la référence aux lignes directrices publiées sur le site de la Commission européenne (qui sont celles d’application actuellement).”

⁵ Zie https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

Er mag geen twijfel over bestaan dat in afwachting van de beschikbaarheid van een vertaling de gedetailleerde richtsnoeren, bekendgemaakt door de Europese Commissie, al gelden en dat ermee rekening moet worden gehouden. De laatste zinsnede van het eerste lid van de ontworpen bepaling moet dan ook worden weggelaten. Dat geldt om dezelfde reden ook voor het tweede lid van de ontworpen bepaling.

5.3.2. Het derde lid van de ontworpen bepaling heeft betrekking op de specifieke richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, die eveneens fungeren als interpretatierichtsnoer voor de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen. De gemachtigde verklaarde dat deze specifieke richtsnoeren, waarvan gewag wordt gemaakt in artikel 5 van verordening (EU) nr. 1394/2007,⁶ vervat is in deel IV van volume 4 van de voormelde voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie.⁷

Ook hier kan worden aangenomen dat deze specifieke richtsnoeren niet als formeel bindende rechtsregels zijn geconcipieerd, zodat kan worden aanvaard dat ze worden bekendgemaakt door de Europese Commissie via haar website. De gemachtigde bevestigde dat wat betreft die bekendmaking een analoge bepaling moest zijn uitgewerkt zoals voor het eerste lid van de ontworpen bepaling. Er kan ter zake worden verwezen naar het tekstvoorstel in opmerking 5.3.1, dat met de nodige aanpassingen kan worden overgenomen voor het huidige derde lid (dat het tweede lid wordt) van de ontworpen bepaling.

5.4. In het ontworpen artikel 81, § 2 (artikel 3 van het ontwerp), wordt gewag gemaakt van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van actieve substanties. Hiermee worden eigenlijk bedoeld de “beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van werkzame stoffen”, zoals vermeld in artikel 47, derde alinea, van richtlijn 2001/83/EG, en die door de Europese Commissie door middel van gedelegeerde handelingen worden vastgesteld. De gemachtigde verklaarde dat deze beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken deze zijn die werden vastgesteld bij gedelegeerde verordening (EU) nr. 1252/2014 van de Commissie van 28 mei 2014 ‘tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de fabricage van werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik’. Blijkens artikel 19 ervan is die gedelegeerde verordening verbindend in al haar onderdelen en rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat, zodat ze niet moet worden omgezet.

De ontworpen bepaling houdt in dat voor “de toepassing en de interpretatie” van die beginselen en richtsnoeren de “gedetailleerde richtsnoeren”, bekendgemaakt door de Europese Commissie op haar website, in acht moeten worden genomen. De gemachtigde verklaarde dat daarmee wordt bedoeld deel II van volume 4 van de voormelde voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de

⁶ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 ‘betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004’.

⁷ Zie https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.

Europese Commissie.⁸ Die betekenis van deze “gedetailleerde richtsnoeren” als interpretatierichtsnoer voor de voormelde beginselen en richtsnoeren vindt echter geen enkele steun in richtlijn 2001/83/EG of in gedelegeerde verordening (EU) nr. 1252/2014, zoals de gemachtigde bevestigde:

“Sauf erreur, ni la directive 2001/83 ni le règlement délégué 1252/2014 ne font référence à des lignes directrices détaillées publiées par la Commission pour ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives. Cependant, ces dernières ont bien été adoptées sous la forme d’une guideline reprise au Volume 4, partie II d’Eudralex, après l’adoption du règlement 1252/2014. Il convient donc d’imposer de tenir compte de ces lignes directrices pour l’interprétation des bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives.”

Het is zeer de vraag of, bij gebrek aan een Europeesrechtelijke bepaling ter zake, in een internrechtelijk voorschrift kan worden bepaald dat deze “gedetailleerde richtsnoeren” in acht moeten worden genomen. Anders dan voor de goede praktijken bij het vervaardigen (zie artikel 3, lid 2, van richtlijn (EU) nr. 2017/1572) bestaat er immers geen te implementeren verplichting om rekening te houden met die “gedetailleerde richtsnoeren” bij de interpretatie van de voormelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de fabricage van actieve substanties. De conclusie is dan ook dat de ontworpen bepaling moet worden weggelaten uit het ontwerp.

5.5. Het ontworpen artikel 81, § 3 (artikel 3 van het ontwerp), schrijft voor dat de richtsnoeren inzake de geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging van hulpstoffen zijn opgenomen in bijlage IVter bij het koninklijk besluit van 14 december 2006. De gemachtigde verklaarde dat deze richtsnoeren zijn vervat in een onderdeel (“*Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use*”) van deel III van volume IV van de voormelde voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals vermeld op de website van de Europese Commissie⁹ met een link naar de bekendmaking ervan in het Publicatieblad.¹⁰ Die richtsnoeren vinden hun oorsprong in artikel 47, vijfde alinea, van richtlijn 2001/83/EG, dat inhoudt dat de Europese Commissie richtsnoeren vaststelt betreffende de in artikel 46, onder f), alinea 2, bedoelde geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging voor hulpstoffen.

In artikel 7 van het koninklijk besluit van 19 september 2013 ‘tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik’¹¹ wordt gewag gemaakt van een bijlage IVter, maar die bijlage blijkt niet bij dat besluit te zijn gevoegd. De gemachtigde meende dat het niet nodig zou zijn – in weerwil van de verwijzing naar die bijlage in de ontworpen bepaling – om de voormelde richtsnoeren alsnog in die bijlage op te nemen:

⁸ Zie https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf.

⁹ Zie https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

¹⁰ Pb C 95 van 21 maart 2015. Zie <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=OJ:C:2015:095:TOC>.

¹¹ De Raad van State heeft geen advies kunnen uitbrengen over het ontwerp dat tot dat advies heeft geleid binnen de hem toegemeten termijn van dertig dagen, die niet werd verlengd door de adviesaanvrager.

“[N]ous proposons non pas de reprendre ces lignes directrices dans l’arrêté royal mais de procéder de la même manière que pour les autres lignes directrices, à savoir leur publication en FR et en NL sur le site internet de l’AFMPS.”

Met die zienswijze kan niet worden ingestemd. De richtsnoeren zijn wel degelijk rechtsvoorschriften die door de houders van een vergunning voor vervaardiging moeten worden nageleefd en die met het oog op een volledige omzetting van de aangehaalde richtlijnbepalingen (alsnog) in het koninklijk besluit van 14 december 2006 moeten worden opgenomen als een in te voegen bijlage IV^{ter}, waarin een Nederlandse en een Franse vertaling van de voormelde richtsnoeren moet worden opgenomen. De door de gemachtigde gesuggereerde werkwijze inzake bekendmaking volstaat niet om te voldoen aan de Europeesrechtelijke omzettingsverplichting.

5.6. De ontworpen bijlage IV bij het koninklijk besluit van 14 december 2006 vormt de omzetting in intern recht van de artikelen 4 tot 14 van richtlijn (EU) 2017/1572.

5.6.1. In punt III, 1, van de ontworpen bijlage IV moet, zoals in artikel 5, lid 1, van de richtlijn, worden geschreven “de informatie die in de *aanvraag* van die VHB is vermeld”.

5.6.2. Punt III, 2, tweede lid, van de ontworpen bijlage IV vormt de omzetting van artikel 5, lid 2, tweede alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572, dat voorschrijft dat de wijziging plaatsvindt volgens de overeenkomstig artikel 23^{ter} van richtlijn 2001/83/EG vastgestelde regelingen, dat wil zeggen overeenkomstig verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 ‘betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik’.

In de ontworpen bepaling wordt in de plaats daarvan geschreven: “wordt de aanvraag tot wijziging bij het FAGG, bij de bevoegde instanties van een andere lidstaat of bij het EMA ingediend”. De gemachtigde lichtte dit toe als volgt:

“La demande de modification de l’AMM est introduite auprès de l’autorité qui a accordé l’AMM.

- Si l’AMM est centralisée, la modification se fait par demande à l’EMA
- Si l’AMM est nationale, belge, la modification se fait par demande à l’AFMPS
- Si l’AMM a été accordée par une procédure MRP (= procédure de reconnaissance mutuelle) ou DCP (= procédure décentralisée), la modification se fait par demande à toutes les autorités des Etats membres concernés.

Voir :

- les articles 23 et 23^{ter} de la directive 2001/83,
- le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l’examen des modifications des termes d’une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires pour les AMM centralisées et accordées par MRP et DCP,
- l’article 6, §1^{er} *quater* de la loi du 25 mars 1964,
- les articles 33 à 35 de l’arrêté royal du 14 décembre 2006.

(...)

L'on ne peut uniquement faire référence à l'AFMPS puisque ce n'est pas nécessairement l'AFMPS qui sera chargée de procéder à l'évaluation du dossier de modification de l'AMM. Des fabricants en Belgique peuvent fabriquer des médicaments dont l'AMM est centralisée ou a été donnée par un autre Etat membre.”

Met deze analyse kan worden ingestemd. Wel kan beter worden geschreven “bij de bevoegde overheid die de VHB heeft verleend” in plaats van “bij het FAGG, bij de bevoegde instanties van een andere lidstaat”, naar analogie van artikel 6, § 1^{quater}, achtste lid, van de geneesmiddelenwet. Bovendien kan de verwijzing naar de indiening bij het EMA beter worden voorafgegaan door de vermelding “overeenkomstig artikel 4, lid 1, van verordening (EG) nr. 726/2004”.

5.6.3. In punt VII, 2, van de ontworpen bijlage IV wordt voorgeschreven dat de gegevens “op verzoek aan het FAGG of aan of (lees: of aan) de bevoegde instanties van een andere Lidstaat” moeten worden verstrekt. In punt IX, 4, van de ontworpen bijlage IV wordt bepaald dat monsters ter beschikking “van het FAGG of met van (lees: of van) een bevoegde instantie van een andere Lidstaat” moeten worden gehouden en dat andere voorwaarden “met het FAGG of met een de (lees: met de) bevoegde instantie van een andere Lidstaat” kunnen worden overeengekomen. Op de vraag waarom in de ontworpen internrechtelijke bepalingen het bezorgen aan of ter beschikking houden van bevoegde instanties van andere lidstaten moet worden geregeld, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Les références dans ces deux points aux autorités compétentes des autres Etats membres et de l'EMA doivent être conservées. Il y est fait référence dans la mesure où les inspections peuvent être organisées au niveau belge uniquement mais peuvent être aussi organisées par l'EMA elle-même qui fait alors appel à différents inspecteurs de différents Etats membres ou peuvent aussi être organisées de manière conjointe entre plusieurs Etat membre. De ce fait, les documents et échantillons ne doivent pas uniquement être transmis à l'AFMPS mais aussi à l'EMA et aux autorités compétentes des autres Etats membres. Il ne serait pas envisageable de faire passer toutes les demandes de ces autorités via l'AFMPS.”

Indien er Europeesrechtelijke voorschriften zijn die verplichten tot het bezorgen aan of ter beschikking houden van bevoegde instanties van andere lidstaten, kan worden ingestemd met de zienswijze van de gemachtigde. In dat geval moet echter ook melding worden gemaakt van het EMA.

5.6.4. In punt IX, 2, van de ontworpen bijlage IV wordt de verwijzing in artikel 11, lid 2, van richtlijn (EU) 2017/1572 naar artikel 20, b), van richtlijn 2001/83/EG vervangen door een verwijzing naar artikel 86 van het koninklijk besluit van 14 december 2006. De gemachtigde bevestigde dat het niet die laatste bepaling, maar wel artikel 12, tweede lid, van het koninklijk besluit van 14 december 2006 is dat de omzetting vormt van de laatstgenoemde richtlijn bepaling en waarnaar dus moet worden verwezen.

5.6.5. In de punten X, 1, en XI, 1, van de ontworpen bijlage IV moeten de vermeldingen “De lidstaten schrijven voor dat” en “De lidstaten zien erop toe dat” worden weggelaten en moeten de in die bepalingen vervatte verplichtingen worden opgelegd aan de fabrikanten. Ook al zijn richtlijnen gericht tot de lidstaten, het staat aan de lidstaten om de erin vervatte verplichtingen te herwerken tot verplichtingen gericht aan de betrokken rechtsonderhorigen.

5.7. Hoofdstuk 1 van het te nemen besluit, dat de omzettingbepalingen van richtlijn (EU) 2017/1572 bevat, treedt overeenkomstig artikel 6 van het ontwerp in werking op de datum waarop 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’ van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede lid, van de verordening. In artikel 16, lid 1, tweede alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572 wordt evenwel bepaald dat de lidstaten de bepalingen van de richtlijn toepassen vanaf zes maanden na de datum waarop de in artikel 82, lid 3, van verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde mededeling in het Publicatieblad van de Europese Unie is bekendgemaakt of, als dat later is, vanaf 1 april 2018.¹² Op de vraag waarom in de ontworpen bepaling wordt afgeweken van die richtlijnbeeping, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“On peut bien sûr faire référence à cette date si cela est jugé plus judicieux par le Conseil d'Etat.

Nous avons rédigé l'article de cette manière dans la mesure où le règlement 536/2014 est d'application six mois après la publication de cet avis (article 99, al. 2 du règlement), et que cette référence existe également dans la loi du 7 mai 2017 de la loi relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain (article 62, §1^{er}, al. 1^{er}).

Il est vrai que ces bonnes pratiques de fabrication n'ont pas de lien avec les essais cliniques et le règlement 536/2014 en théorie mais l'adoption de cette directive a bien un lien avec la matière en pratique, voir la formulation de l'article 16, §1^{er}, al. 2 et le préambule de la directive : ‘Conformément à l'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil (3), la Commission est habilitée à adopter un acte délégué énonçant des principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain. Il est donc nécessaire d'adapter les dispositions de la directive 2003/94/CE en supprimant les références aux médicaments expérimentaux à usage humain.’.”

Met het oog op een correcte omzetting moet worden aangesloten op de formulering in artikel 16, lid 1, tweede alinea, van richtlijn (EU) 2017/1572. Bovendien kan worden aangeraden om, naast de bekendmaking van de voormelde mededeling in het Publicatieblad, ook een bericht bekend te maken in het Belgisch Staatsblad waarin wordt vermeld op welke datum hoofdstuk 1 van het te nemen besluit dienovereenkomstig in werking is getreden.

6. Het ontwerp bevat een aantal gelijkaardige wijzigingen wat betreft geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, terwijl richtlijn (EU) 2017/1572 niet van toepassing is op deze geneesmiddelen, maar enkel op geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

6.1. De beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, opgenomen in bijlage IV bij het koninklijk besluit van 14 december 2006, golden tot nog toe zowel voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik als voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.¹³ Bijlage IV wordt bij artikel 5 van het ontwerp vervangen door een bijlage die de omzetting bevat van de artikelen 4 tot 14 van richtlijn (EU) 2017/1572.

¹² De gemachtigde verklaarde dat die mededeling nog niet is gedaan en dat die pas wordt verwacht vanaf het einde van 2019.

¹³ Zie wat deze laatste betreft, artikelen 201, eerste lid, 2), en 208 van het koninklijk besluit van 14 december 2006.

De beginselen en richtsnoeren inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn, zoals de gemachtigde bevestigde, nog steeds vervat in richtlijn 91/412/EEG van de Commissie van 23 juli 1991 'tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik', die nog niet is gewijzigd of ingetrokken. Van die beginselen en richtsnoeren wordt gewag gemaakt in de artikelen 50, f), en 51, eerste alinea, van richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 'tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik'. In artikel 51, tweede alinea, van dezelfde richtlijn wordt verwezen naar gedetailleerde richtsnoeren die in overeenstemming zijn met deze beginselen.

Op de vraag of naar aanleiding van de omzetting van een recente richtlijn inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik kan worden afgeweken van oudere maar nog steeds geldende richtlijnen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Il s'agit effectivement d'une décision purement nationale d'appliquer la mise à jour de ces principes et lignes directrices prévus pour les médicaments à usage humain également aux médicaments à usage vétérinaire.

Ces principes et lignes directrices étaient déjà communs en Belgique pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaires. Il a été décidé de continuer à faire de même, même suite à l'adoption de la directive 2017/1572 dans la mesure où même si l'entière de l'annexe est remplacée, les modifications sont relativement mineures et concernent essentiellement une mise à jour des principes et lignes directrices concernés par rapport aux nouvelles technologies, à l'évolution de la société, ...

Les modifications effectuées en tant que telles aux principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication sont relativement limitées. Les plus importantes concernent:

- Le changement de vocable de 'assurance de qualité pharmaceutique' à 'système de qualité pharmaceutique'

- Des références supplémentaires au sujet de l'article 3 concernant l'inspection: bonnes pratiques pour les médicaments de thérapie innovante, système de qualité à établir et appliquer à l'inspection;

- Des références plus fréquentes à l'importation, qui était visiblement sous-entendue auparavant;

- Le fait que les locaux doivent être disposés, conçus et exploités pour éviter tout risque de contamination, et pas seulement de contamination croisée;

- Le fait que le système de qualité assure la qualité et l'intégrité des données;

- Le fait que les données sont protégées des risques d'accès non autorisé;

- Le fabricant doit informer, le cas échéant, le titulaire de l'AMM de tout défaut qui pourrait entraîner un rappel, en plus de l'AFMPS et/ou des autorités compétentes d'un autre Etat membre.

- Dans le cadre de l'auto-inspection, on parle maintenant de mesures correctrices et/ou actions préventives, plutôt qu'uniquement de mesures correctives. C'est plus clair mais en pratique c'était déjà le cas.

L'outil de la directive pour les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires nous semble permettre de conserver une seule et même annexe qui découle de la directive 2017/1572 mais qui s'applique également aux médicaments à usage vétérinaire, dans la mesure où les objectifs de ces deux textes sont les mêmes, de même que les moyens mis en œuvre pour y parvenir, peut-être à quelques exceptions près."

Deze uitleg neemt niet weg dat het afwijken van oudere nog steeds geldende richtlijnbepalingen juridisch problematisch is, ook al zouden die afwijkingen een beperkte draagwijdte hebben en beter aansluiten op nieuwere inzichten die al gelden voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De stellers van het ontwerp zouden dan ook het best contact opnemen met de bevoegde diensten van de Europese Commissie om zich ervan te vergewissen dat een dergelijke werkwijze kan worden aanvaard. Indien dat niet het geval blijkt te zijn, zal de bestaande tekst van bijlage IV bij het koninklijk besluit van 14 december 2006 moeten worden gehandhaafd (of in een andere bijlage worden opgenomen) specifiek voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Ook artikel 9 van het ontwerp moet in dat geval worden weggelaten.

6.2. Wat betreft de wijzigingen die bij artikel 11 van het ontwerp worden aangebracht in artikel 208 van het koninklijk besluit van 14 december 2006, wordt verwezen naar opmerking 5.3.1 en het in die opmerking geformuleerde tekstvoorstel.

6.3. Wat betreft het ontworpen artikel 209, § 5 (artikel 12 van het ontwerp), wordt verwezen naar opmerking 5.2.2.

7. Bij artikel 13 van het ontwerp wordt artikel 238, § 2, van het koninklijk besluit van 14 december 2006 vervangen. Daarbij wordt aangesloten op artikel 123, lid 2, van richtlijn 2001/83/EG, dat evenwel betrekking heeft op geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het huidige artikel 238, § 2, van het koninklijk besluit vormt de omzetting van artikel 91, lid 2, van richtlijn 2001/82/EG, dat betrekking heeft op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, en dat inhoudelijk enigszins afwijkt van de eerstgenoemde richtlijnbeeping. Op de vraag wat de reden is van de ontworpen wijziging, antwoordde de gemachtigde het volgende:

"L'article 238 est modifié suite à un audit dans le cadre du Joint audit program de l'EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/joint_audit_programme.jsp&mid=WC0b01ac058006e06f).

Il a en effet été reproché dans ce cadre que la législation belge imposait au titulaire de l'AMM d'un médicament à usage humain d'informer l'AFMPS de toute action de retrait volontaire du médicament, indépendamment de l'application des articles 7, 8 et 8bis, de la loi sur les médicaments, et que cela n'était pas le cas pour les médicaments à usage vétérinaire. L'objectif de cette modification est donc d'imposer au titulaire d'une AMM d'un médicament à usage vétérinaire toute notification de retrait volontaire (par exemple parce que le titulaire de l'AMM constate un défaut de qualité de lui-même)."

In artikel 91, lid 2, van richtlijn 2001/82/EG wordt geen gewag gemaakt van de verplichte melding door de houder van een VHB van een verzoek om intrekking van een VHB en van het niet indienen van een aanvraag tot verlenging van een VHB, terwijl die twee gevallen wel voorkomen in artikel 123, lid 2, van richtlijn 2001/83/EG en worden opgenomen in het ontworpen artikel 238, § 2, van het koninklijk besluit van 14 december 2006. De gemachtigde verklaarde in dat verband het volgende:

“Les ajouts sont des ajouts purement nationaux qui ont été calqués sur l'article 113, §2, de l'arrêté royal plus que sur l'article 91, §2, de la directive. Cependant, solliciter le retrait de l'AMM ou ne pas en demander le renouvellement sont des actions qui ont les mêmes conséquences que le fait de suspendre la vente du médicament ou de le retirer du marché : le médicament n'est plus sur le marché. Ce type de demande peut également être fait d'initiative par le titulaire de l'AMM pour des raisons de qualité ou d'efficacité. Ensuite, les motifs exposés aux articles auxquels il est fait référence concernant au moins en partie des motifs relatif à l'efficacité du médicament ou à la protection de la santé publique. Il convient de toute façon de rajouter un bout de phrase qui a été omis: 'L'AFMPS en informe l'Agence européenne.', pour ce qui concerne au moins les raisons relatives à l'efficacité et à la protection de la santé. Un *wording* plus proche de celui de la directive 2001/82 peut être utilisé si ce dernier était jugé plus opportun par le Conseil d'Etat.”

Deze uitleg neemt niet weg dat het toevoegen aan een richtlijnbe­paling inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik juridisch problematisch kan zijn, ook al zijn er daarvoor beleidsmatige redenen. De stellers van het ontwerp zouden dan ook het best contact opnemen met de bevoegde diensten van de Europese Commissie om zich ervan te vergewissen dat een dergelijke werkwijze kan worden aanvaard.

Indien dat niet het geval blijkt te zijn, zal artikel 13 van het ontwerp moeten worden weggelaten, maar zal ook een wijziging moeten worden aangebracht in artikel 6, § 1^{sexies}, tweede lid, van de geneesmiddelenwet. Die wetsbepaling schrijft nu immers voor dat niet alleen het tijdelijk of definitief stopzetten van het in de handel brengen van het geneesmiddel moet gemeld worden, maar ook wanneer de vergunninghouder heeft verzocht een VHB in te trekken of geen aanvraag tot verlenging van een VHB heeft ingediend. Indien een afzonderlijke regeling van de meldingsplicht van de vergunninghouders voor geneesmiddelen voor menselijk en voor diergeneeskundig gebruik in het koninklijk besluit van 14 december 2006 moet worden gehandhaafd (omwille van de verschillende formulering van de relevante richtlijnbe­palingen), moet het wettelijke kader immers ook voorzien in een gedifferentieerde regeling.

Indien de Europese Commissie van oordeel is dat de zo-even geschetste toevoeging aan de richtlijnbe­paling inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik aanvaardbaar is, kan de ontworpen bepaling worden gehandhaafd.

8. In de artikelen 3, 8 en 9 van het ontwerp moet in de inleidende zin telkens worden verwezen naar de wijzigingen die de te wijzigen bepalingen van het koninklijk besluit van 14 december 2006 hebben ondergaan.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Aanhef

9. Gelet op hetgeen is uiteengezet in de opmerkingen 3.1, 4.1 en 4.2, moet voor het huidige eerste lid van de aanhef een nieuw eerste lid worden toegevoegd waarin wordt verwezen naar artikel 108 van de Grondwet.

10. Het huidige eerste lid van de aanhef moet worden aangepast in het licht van de opmerkingen 3.1 tot 3.7.

11. Na het huidige eerste lid moeten twee leden worden toegevoegd, waarin wordt verwezen naar de in de opmerkingen 4.1 en 4.2 vermelde bepalingen van de wet van 15 april 1994 en van de wet van 20 juli 2006.

12. In het huidige tweede lid kunnen de verwijzingen naar de specifieke artikelen van het koninklijk besluit van 14 december 2006 beter worden weggelaten.¹⁴

Artikel 13

13. Indien artikel 13 van het ontwerp kan worden behouden (zie daarover opmerking 7), moet in het begin van het ontworpen artikel 238, § 2, worden vermeld “Overeenkomstig artikel 6, § 1*sexies*, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen”, om duidelijk te maken dat de kennisgevingsplicht door de geneesmiddelenwet zelf is ingesteld.

De bestaande verwijzing naar artikel 7, eerste lid, artikel 8, eerste lid, en artikel 8*bis*, eerste lid, van de geneesmiddelenwet moet bovendien worden vervangen door een verwijzing naar artikel 7, § 1, *tweede lid*, artikel 8, *tweede lid*, en artikel 8*bis*, *tweede lid*, van dezelfde wet (die de relevante bepalingen zijn wat betreft geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).

Bijlage

14. De Nederlandse tekst van de bijlage moet vanuit taalkundig oogpunt aan een nieuw onderzoek worden onderworpen.

Zo schrijve men in punt III, 1, “De fabrikanten voeren alle fabricage- of invoerhandelingen (...) uit” in plaats van “De fabrikanten uitvoeren alle fabricage- of invoerhandelingen”. In punt III, 2, schrijve men dan weer “De fabrikant evalueert op gezette tijden zijn fabricagemethoden” in plaats van “De fabrikant evalueert op gezette tijden hun fabricagemethoden”. In punt IX, 4, schrijve men “of van een bevoegde instantie” in plaats van “of met van een bevoegde instantie” en “of met de bevoegde instantie” in plaats van “of met een de bevoegde instantie”.

*

¹⁴ Zie *Beginselen van de wetgevingstechniek. Handleiding voor het opstellen van wetgevende en reglementaire teksten*, Raad van State, 2008, aanbeveling 30, te raadplegen op de internetsite van de Raad van State (www.raadvst-consetat.be).

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 et l'accomplissement des formalités prescrites.

*

PORTÉE DU PROJET

2. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis a d'abord pour objet de transposer la directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 'complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain'. À cet effet, des modifications sont apportées aux articles 2, 81 et 82 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 'relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire', qui concernent des médicaments à usage humain, et l'annexe IV, qui fixe les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, est remplacée.

En outre, à l'article 75 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, le projet supprime l'obligation de démontrer dans la demande d'autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation de médicaments contenant des radio-isotopes, que la personne qualifiée dont le titulaire de l'autorisation doit disposer et qui a la responsabilité de veiller à ce que les médicaments aient été fabriqués et contrôlés conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments ou, s'il s'agit de médicaments en provenance de pays tiers, qu'ils aient fait l'objet d'une analyse qualitative, est également reconnue en application de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 'portant règlement général de la protection de la population, des travailleurs et de l'environnement contre le danger des rayonnements ionisants'. À l'article 113bis de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, le projet abroge l'obligation pour l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : AFMPS) de communiquer un numéro de téléphone permettant de notifier les médicaments soupçonnés d'être falsifiés ou d'être affectés d'un défaut de qualité – la notification est désormais reçue exclusivement à une adresse électronique communiquée à cet effet par l'AFMPS.

En ce qui concerne les médicaments à usage vétérinaire, des modifications analogues sont apportées aux articles 142, 202, 208 et 209 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. En outre, à l'article 238 du même arrêté, le projet remplace la disposition relative à la notification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ci-après : AMM) de toute action pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament ou retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'AMM ou ne pas en demander le renouvellement.

FONDEMENT JURIDIQUE

3.1. Les articles 81, §§ 1^{er} et 2, en projet, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 (article 3 de l'arrêté en projet), et 5 et 11 de l'arrêté en projet, peuvent s'appuyer sur le pouvoir général d'exécution du Roi (article 108 de la Constitution), combiné avec l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 11, première phrase, de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments' (ci-après : la loi sur les médicaments). Le recours au pouvoir général d'exécution du Roi est nécessaire, dès lors que la délégation que la disposition législative précitée confère au Roi pour fixer les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques qui doivent être respectés pour la fabrication des médicaments ne comporte pas en soi le pouvoir de fixer les modalités d'interprétation de ces principes et lignes directrices.

En ce qui concerne l'annexe de l'arrêté en projet, le fondement juridique est procuré par l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 11, première phrase, de la loi sur les médicaments.

3.2. L'article 81, § 3, en projet (article 3 de l'arrêté en projet), trouve un fondement juridique dans l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 13, deuxième phrase, de la loi sur les médicaments.

3.3. L'article 82, §§ 1^{er} à 4, en projet (article 4 de l'arrêté en projet), et l'article 209, §§ 1^{er} à 4, en projet (article 12 de l'arrêté en projet), trouvent un fondement juridique dans l'article 12bis, alinéa 9, première phrase, de la loi sur les médicaments.

3.4. En ce qui concerne les articles 82, § 5, en projet (article 4 de l'arrêté en projet), et 209, § 5, en projet (article 12 de l'arrêté en projet), le fondement juridique réside dans l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 9, de la loi sur les médicaments (dans la mesure où les dispositions en projet concernent les inspections effectuées dans le cadre d'un examen d'une demande d'autorisation), ainsi que dans l'article 14bis, § 5, de la loi sur les médicaments (dans la mesure où les dispositions en projet concernent des inspections portant sur le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments qui ont lieu postérieurement à l'octroi de l'autorisation). Les « lignes directrices », à fixer par le Roi conformément à la dernière disposition législative citée, qui sont suivies lors de l'exécution des inspections peuvent être assimilées au système de qualité auquel les dispositions en projet font référence.

En ce que ces dispositions en projet transposent d'une manière incomplète les dispositions pertinentes de la directive (EU) 2017/1572, une transposition complémentaire est requise (voir les observations 5.2.1 et 5.2.2), pour laquelle le fondement juridique pose toutefois en partie problème (voir l'observation 5.2.3.).

3.5. Les articles 7 et 10 de l'arrêté en projet trouvent un fondement juridique dans l'article 12bis, alinéa 9, première phrase, de la loi sur les médicaments.

3.6. Le fondement juridique de l'article 8 de l'arrêté en projet réside dans l'article 7ter, première phrase, de la loi sur les médicaments.

3.7. L'article 13 de l'arrêté en projet trouve un fondement juridique dans l'article 6, § 1^{er}sexies, alinéa 5, de la loi sur les médicaments.

4.1. Dans la mesure où l'arrêté en projet impose des tâches à l'AFMPS, on peut s'appuyer, à cet effet sur le pouvoir général d'exécution du Roi, combiné avec les dispositions 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', invoquées par le délégué, à savoir l'article 4, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, et alinéa 3, 4^o, a et b. La question se pose cependant de savoir si, outre les missions visées dans ces dispositions, il ne faut pas également avoir égard à d'autres missions, telles que celles mentionnées à l'article 4, § 1^{er}, alinéa 3, 4^o, g et h, de la même loi. Il appartient aux auteurs du projet de réexaminer ce point.

4.2. Dans la mesure où l'arrêté en projet fait appel à la collaboration des membres du personnel de l'Agence fédérale de contrôle nucléaire (ci-après : l'AFCN), on peut s'appuyer à cet effet sur le pouvoir général d'exécution du Roi, combiné avec les articles 9, 19, alinéa 1^{er}, troisième tiret, et 20, alinéa 1^{er}, de la loi du 15 avril 1994 'relative à la protection de la population et de l'environnement contre les dangers résultant des rayonnements ionisants et relative à l'Agence fédérale de contrôle nucléaire'.

4.3. Dans la mesure où l'arrêté en projet fait appel à la collaboration des membres du personnel de l'Institut scientifique de la Santé publique et du Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques, un fondement juridique spécifique n'est pour l'heure pas requis à cette fin, dès lors que ces deux organismes ne sont dotés de la personnalité juridique que pour la gestion de leur patrimoine propre. Cependant, dès que l'organisme public doté de la personnalité juridique Sciensano, visé dans le projet de loi qui a déjà été adopté par la Chambre des représentants¹, aura été créé, les dispositions qui font état de la collaboration des membres du personnel concernés devront être adaptées et il faudra trouver un fondement juridique approprié à cet effet, probablement dans la loi à adopter précitée.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

5. En ce qui concerne la conformité des dispositions du chapitre 1^{er} avec la directive (UE) 2017/1572, avec les principes et lignes directrices, les lignes directrices détaillées ou lignes directrices, mentionnés à l'article 47 de la directive 2001/83/CE², et avec d'autres dispositions de la directive 2001/83/CE, il faut observer ce qui suit.

¹ Projet de loi 'portant création de Sciensano', *Doc. parl.*, Chambre, 2017-18, n° 54-2795/008.

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 'instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain'.

5.1. Le projet ne transpose pas la définition du terme « fabricant », inscrite à l'article 2, 1, de la directive (UE) 2017/1572. Pareille définition ne figure pas davantage, ni dans l'article 1^{er} de la loi sur les médicaments, ni dans l'article 2 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. Le délégué l'a justifié comme suit :

« Il n'a pas été jugé utile de reprendre cette définition dans la mesure où l'article 12bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments est assez claire à cet égard. Par ailleurs, il existe des fabricants de médicaments, de matières premières, de dispositifs médicaux, ... L'on n'a pas opté pour l'introduction de cette définition qui aurait entraîné une révision de l'ensemble des références aux fabricants dans l'ensemble du texte de l'arrêté royal, dès lors que le texte de la loi et le titre VI de la partie I sont assez clairs ».

Le Conseil d'État ne peut pas se rallier à ce point de vue. La circonstance que le terme a différentes significations dans le droit interne actuel et que la transposition nécessiterait de revoir la terminologie en droit interne ne constitue pas en soi un motif permettant de se soustraire à l'obligation de transposer intégralement la directive, de telle manière qu'il soit établi que le terme « fabricant » inscrit dans les règles de transposition correspond sur le fond à la définition de la disposition précitée de la directive. La définition de fabricant doit dès lors être transposée dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006, le cas échéant uniquement dans les articles 81 et 82 et dans l'annexe IV, en y mentionnant chaque fois « [d]ans le présent [article] [la présente annexe], il faut entendre par fabricant : (...) ».

5.2.1. L'article 82, § 5, en projet (article 4 du projet), vise à transposer l'article 3, paragraphes 1 et 3, de la directive (UE) 2017/1572. Cette transposition ne s'avère toutefois pas complète.

La disposition en projet, qui est en grande partie inspirée de l'article 3, paragraphe 3, de la directive précitée, fait état d'*un système de qualité pour les inspections, qui doit être basé sur la compilation*, publiée par la Commission, des procédures relatives aux inspections et à l'échange d'informations. L'article 3, paragraphe 1, de la directive (UE) 2017/1572 prévoit cependant d'une manière plus générale que les inspections portant sur le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, *doivent prendre en compte la compilation*, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations.

Sur ce point, le délégué a répondu ce qui suit :

« Vous avez raison, la référence à la compilation ne doit pas être restreinte au système de qualité. L'on pourrait introduire dans l'article qui reprendrait le § 5 pour l'ensemble des inspections (...) un paragraphe qui disposerait que les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments qui effectuent les inspections, soit dans le cadre de la vérification des données dans le cadre d'une demande d'autorisation, soit par la suite (*wording* précis à travailler) prennent en compte la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations ».

Le délégué a proposé d'insérer un article 83/1 à cet effet « qui viendrait compléter le titre VI, chapitre I^{er} (si cela est compatible dans la numérotation des articles, l'article 83 étant suivi par l'article 83bis) ».

Un tel ajout s'impose effectivement.

5.2.2. Le délégué a déclaré que « la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations »³ vise la *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information* du 3 octobre 2014⁴, publiée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en accord avec la Commission européenne, plus précisément les pages 5 à 13 (« *Quality Systems Framework for GMP Inspectorates* »).

La valeur juridique de cette « compilation de procédures » n'est pas déterminée dans des dispositions de transposition déjà existantes de la loi sur les médicaments ou de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. À ce propos, le délégué a déclaré ce qui suit :

« C'est toute la question concernant des lignes directrices. La directive 2017/1572 indique que 'Les États membres prennent également en compte la compilation'. Sa valeur juridique est donc moins forte que celle d'une directive mais il n'y a pas de raison de ne pas la suivre dans le cadre de l'harmonisation de la matière et du travail des inspections des différentes autorités. Le respect de ces procédures est d'ailleurs vérifié dans le cadre du Joint audit program ».

Il peut être admis qu'il s'agit de règles dont les services d'inspection de l'AFMPS doivent tenir compte. En tout cas, l'article 14bis, § 5, de la loi sur les médicaments, qui procure (notamment) un fondement juridique à la disposition en projet, prévoit que le Roi peut déterminer les lignes directrices qui sont suivies lors de l'exécution des inspections, indépendamment de la question de savoir s'il s'agit ou non de règles de droit formelles contraignantes. Ne serait-ce que pour que la disposition en projet puisse s'appuyer sur cette disposition procurant un fondement juridique, il s'impose donc que les éléments pertinents de la « compilation des procédures » précitée soient inscrits dans le projet, en vue de transposer l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive (UE) 2017/1572.

5.2.3. L'article 3, paragraphe 1, premier alinéa, de la directive (UE) 2017/1572 doit également être transposé, mais l'article 82, § 5, en projet ne comporte pas de dispositions à ce sujet. En outre, cette transposition ne peut pas s'appuyer sur les dispositions procurant un fondement juridique citées dans l'observation 3.4. La transposition de cette disposition de la directive requiert dès lors une modification de la loi sur les médicaments.

5.3. L'article 81, § 1^{er}, en projet (article 3 du projet) transpose l'article 3, paragraphe 2, de la directive (UE) 2017/1572.

5.3.1. Les « principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication » des médicaments, dont font état les dispositions précitées et qui sont transposées par l'annexe IV

³ Mentionnée à l'article 3, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive (UE) 2017/1572.

⁴ EMA/572454/2014 Rev 17. Voir

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.

de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, telle qu'elle sera remplacée par l'annexe de l'arrêté envisagé, sont les principes et lignes directrices qui sont mentionnés à l'article 47, premier alinéa, de la directive 2001/83/CE. Les « lignes directrices détaillées », dont font mention les dispositions précitées et l'article 47, deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, concernent, selon le délégué, le volume 4 de « *The rules governing medicinal products in the European Union* », publiées sur le site internet de la Commission européenne (Eudralex)⁵. Il ressort de l'introduction de cette publication qu'elle est régulièrement actualisée.

La disposition de la directive qui prévoit que pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, il y a lieu de faire usage des lignes directrices détaillées est transposée en prévoyant que pour l'interprétation des principes et lignes directrices, il y a lieu de se référer aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », « dans leurs versions en français et en néerlandais telles que publiées sur le site internet de l'AFMPS qui entrent en vigueur le jour de la publication d'une notification au Moniteur belge ». En l'absence d'une telle notification ou si la notification ne vise qu'une partie de ces lignes directrices détaillées, il y a lieu de se référer aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la Réglementation même, dans la dernière version disponible.

La disposition de la directive ne vise pas à imposer les lignes directrices détaillées comme des règles contraignantes, à respecter par les justiciables, mais bien à prévoir, que pour l'interprétation des principes et lignes directrices fixés dans l'annexe IV de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 visant à transposer la transposition de la directive (UE) 2017/1572, qui sont en revanche contraignants, il faut tenir compte des lignes directrices détaillées. Ces lignes directrices détaillées n'ont par conséquent pas été conçues comme des normes formellement contraignantes, de sorte qu'il peut être admis qu'elles soient publiées par la Commission européenne sur son site internet.

Il serait plus conforme auxdites dispositions de la directive de rédiger l'alinéa 1^{er} de la disposition en projet ainsi qu'il suit :

« Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, inscrits dans l'annexe IV du présent arrêté, il y a lieu de tenir compte des lignes directrices détaillées du volume 4 (*'Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use'*) de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, publiées sur le site internet de la Commission européenne. L'AFMPS en publie une traduction en français, en néerlandais et en allemand sur son site internet ».

En ce qui concerne la disposition en projet relative à l'entrée en vigueur de ces lignes directrices détaillées « le jour de la publication d'une notification au Moniteur belge », le délégué a déclaré ce qui suit :

⁵ Voir https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

« C'est l'entrée en vigueur des versions traduites des lignes directrices qui est dépendante de la publication d'une notification au Moniteur belge. Les lignes directrices de la Commission sont bien sûr directement applicables. [...] [C]ette règle permet de gérer la période entre l'entrée en vigueur de la disposition et la traduction de l'ensemble des textes des lignes directrices et leur publication sur le site internet de l'AFMPS. L'on ne peut en effet pas se permettre de n'avoir aucune ligne directrice d'application en Belgique pendant cette période, d'où la référence aux lignes directrices publiées sur le site de la Commission européenne (qui sont celles d'application actuellement) ».

Il ne peut exister aucun doute quant au fait que, dans l'attente de la disponibilité d'une traduction, les lignes directrices détaillées, publiées par la Commission européenne, sont d'ores et déjà applicables et qu'il s'impose d'en tenir compte. Le dernier membre de phrase de l'alinéa 1^{er} de la disposition en projet sera dès lors omis. Pour le même motif, il en sera également de même pour l'alinéa 2 de la disposition en projet.

5.3.2. L'alinéa 3 de la disposition en projet concerne les lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, qui font également office de ligne directrice pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments. Le délégué a déclaré que ces lignes directrices spécifiques, dont fait mention l'article 5 du règlement (UE) n° 1394/2007⁶, sont inscrites dans la partie IV du volume 4 de la réglementation précitée des médicaments dans l'Union européenne, publiée sur le site Internet de la Commission européenne⁷.

Ici aussi, on peut considérer, que ces lignes directrices spécifiques n'ont pas été conçues comme des normes formellement contraignantes, de sorte qu'il peut être admis qu'elles soient publiées par la Commission européenne sur son site Internet. Le délégué a confirmé, en ce qui concerne cette publication, qu'il faut élaborer une disposition analogue à celle prévue pour l'alinéa 1^{er} de la disposition en projet. On renverra à cet égard à la proposition de texte formulée au point 5.3.1, qui peut être reproduite, moyennant les adaptations nécessaires, pour l'alinéa 3 actuel (qui devient l'alinéa 2) de la disposition en projet.

5.4. L'article 81, § 2, en projet (article 3 du projet) mentionne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives. Ceux-ci visent en fait les « principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives », mentionnés à l'article 47, troisième alinéa, de la directive 2001/83/CE, et adoptés par la Commission européenne par voie d'actes délégués. Le délégué a déclaré que ces principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques sont ceux qui ont été adoptés par le règlement délégué (UE) n° 1252/2014 de la Commission du 28 mai 2014 'complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain'. En vertu de son article 19, ce règlement délégué est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre, de sorte qu'il ne doit pas être transposé.

⁶ Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 'concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004'.

⁷ Voir https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.

La disposition en projet implique qu'il faut tenir compte des « lignes directrices détaillées », publiées par la Commission européenne sur son site, pour « l'application et l'interprétation » de ces principes et lignes directrices. Le délégué a déclaré que l'on vise ainsi la partie II du volume 4 de la réglementation précitée des médicaments dans l'Union européenne, publiée sur le site Internet de la Commission européenne⁸. Toutefois, cette signification de ces « lignes directrices détaillées » en tant que ligne directrice pour l'interprétation des principes et lignes directrices précités ne trouve aucun fondement dans la directive 2001/83/CE ou dans le règlement délégué (UE) n° 1252/2014, ainsi que le délégué l'a confirmé :

« Sauf erreur, ni la directive 2001/83 ni le règlement délégué 1252/2014 ne font référence à des lignes directrices détaillées publiées par la Commission pour ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives. Cependant, ces dernières ont bien été adoptées sous la forme d'une guideline reprise au Volume 4, partie II d'Eudralex, après l'adoption du règlement 1252/2014. Il convient donc d'imposer de tenir compte de ces lignes directrices pour l'interprétation des bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives ».

Il est fort douteux qu'en l'absence de disposition de droit européen en la matière, une prescription de droit interne puisse prévoir qu'il faut tenir compte de ces « lignes directrices détaillées ». En effet, contrairement aux bonnes pratiques de fabrication (voir l'article 3, paragraphe 2, de la directive (UE) n° 2017/1572), il n'y a pas d'obligation, à mettre en œuvre de tenir compte de ces « lignes directrices détaillées » pour l'interprétation des principes et lignes directrices précités relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de substances actives. En conclusion, la disposition en projet doit être omise du projet.

5.5. L'article 81, § 3, en projet (article 3 du projet) prévoit que les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients sont reprises à l'annexe IV^{ter} de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. Le délégué a déclaré que ces lignes directrices figurent dans une rubrique (« *Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use* ») de la partie III du volume IV de la réglementation précitée des médicaments dans l'Union européenne, mentionnée sur le site Internet de la Commission européenne⁹, avec un lien vers sa publication dans le *Journal officiel*¹⁰. Ces lignes directrices trouvent leur source dans l'article 47, cinquième alinéa, de la directive 2001/83/CE, qui dispose que la Commission européenne adopte les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients visées à l'article 46, point f), deuxième alinéa.

L'article 7 de l'arrêté royal du 19 septembre 2013 'modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire'¹¹ fait état d'une annexe IV^{ter}, mais cette annexe n'a pas été jointe à cet arrêté. Le délégué a estimé qu'il ne serait

⁸ Voir https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf.

⁹ Voir https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

¹⁰ JO C 95 du 21 mars 2015. Voir <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:C:2015:095:TOC>.

¹¹ Le Conseil d'État n'a pas pu donner d'avis sur le projet qui a donné lieu à cet avis dans le délai de trente jours qui lui était imparti et qui n'a pas été prolongé par le demandeur de l'avis.

pas nécessaire – malgré la référence à cette annexe dans la disposition en projet – de reproduire encore les lignes directrices précitées dans cette annexe :

« [N]ous proposons non pas de reprendre ces lignes directrices dans l'arrêté royal mais de procéder de la même manière que pour les autres lignes directrices, à savoir leur publication en FR et en NL sur le site internet de l'AFMPS ».

On ne peut se rallier à ce point de vue. Les lignes directrices sont bel et bien des règles de droit que les titulaires d'une autorisation de fabrication doivent respecter et qu'il faut (encore) reproduire, en vue d'une transposition complète des dispositions précitées de la directive, dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006 sous la forme d'une annexe IV^{ter} à insérer, qui doit contenir une traduction française et une traduction néerlandaise des lignes directrices précitées. La méthode de publication proposée par le délégué ne suffit pas pour répondre à l'obligation de transposition du droit de l'Union européenne.

5.6. L'annexe IV, en projet, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 transpose en droit interne les articles 4 à 14 de la directive (UE) 2017/1572.

5.6.1. Au point III, 1, de l'annexe IV en projet, on écrira, à l'instar de l'article 5, paragraphe 1, de la directive, « aux informations fournies dans *la demande d'AMM* ».

5.6.2. Le point III, 2, alinéa 2, de l'annexe IV en projet transpose l'article 5, paragraphe 2, deuxième alinéa, de la directive (UE) 2017/1572, qui dispose que la modification se fait selon les dispositions établies conformément à l'article 23^{ter} de la directive 2001/83/CE, c'est-à-dire conformément au règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 'concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires'.

En lieu et place, la disposition en projet prévoit que « la demande de modification est soumise, selon le cas, à l'AFMPS, aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'EMA ». Le délégué a expliqué cette option comme suit :

« La demande de modification de l'AMM est introduite auprès de l'autorité qui a accordé l'AMM.

- Si l'AMM est centralisée, la modification se fait par demande à l'EMA
- Si l'AMM est nationale, belge, la modification se fait par demande à l'AFMPS
- Si l'AMM a été accordée par une procédure MRP (= procédure de reconnaissance mutuelle) ou DCP (= procédure décentralisée), la modification se fait par demande à toutes les autorités des États membres concernés.

Voir :

- les articles 23 et 23^{ter} de la directive 2001/83,
- le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires pour les AMM centralisées et accordées par MRP et DCP,
- l'article 6, §1^{er}*quater* de la loi du 25 mars 1964,
- les articles 33 à 35 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006.

[...]

L'on ne peut uniquement faire référence à l'AFMPS puisque ce n'est pas nécessairement l'AFMPS qui sera chargée de procéder à l'évaluation du dossier de modification de l'AMM. Des fabricants en Belgique peuvent fabriquer des médicaments dont l'AMM est centralisée ou a été donnée par un autre État membre ».

On peut se rallier à cette analyse. Mieux vaut toutefois écrire « à l'autorité compétente qui a octroyé l'AMM » au lieu de « à l'AFMPS, aux autorités compétentes d'un autre État membre », par analogie avec l'article 6, § 1^{er} *quater*, alinéa 8, de la loi sur les médicaments. En outre, mieux vaudrait faire précéder la référence à l'introduction de la demande à l'EMA de la mention « conformément à l'article 4, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004 ».

5.6.3. Le point VII, 2, de l'annexe IV en projet prévoit que les données doivent être « transmises à l'AFMPS ou aux autorités compétentes d'un autre État membre sur demande ». Le point IX, 4, de l'annexe IV en projet dispose que les échantillons doivent être gardés à la disposition « de l'AFMPS ou des autorités compétentes d'une autre État membre » et que d'autres conditions peuvent être définies, « en accord avec l'AFMPS ou avec les autorités compétentes d'un autre État membre ». À la question de savoir pourquoi la transmission aux autorités compétentes d'autres États membres ou la tenue à la disposition de ceux-ci doivent être réglées dans les dispositions de droit interne en projet, le délégué a répondu ce qui suit :

« Les références dans ces deux points aux autorités compétentes des autres États membres et de l'EMA doivent être conservées. Il y est fait référence dans la mesure où les inspections peuvent être organisées au niveau belge uniquement mais peuvent être aussi organisées par l'EMA elle-même qui fait alors appel à différents inspecteurs de différents États membres ou peuvent aussi être organisées de manière conjointe entre plusieurs États membres. De ce fait, les documents et échantillons ne doivent pas uniquement être transmis à l'AFMPS mais aussi à l'EMA et aux autorités compétentes des autres États membres. Il ne serait pas envisageable de faire passer toutes les demandes de ces autorités via l'AFMPS ».

Si ce sont des prescriptions de droit européen qui obligent à transmettre les données aux autorités compétentes d'autres États membres ou de garder les échantillons à leur disposition, on peut se rallier au point de vue du délégué. Dans ce cas, toutefois, il faudra aussi mentionner l'EMA.

5.6.4. Le point IX, 2, de l'annexe IV en projet remplace la référence à l'article 20, b), de la directive 2001/83/CE, faite dans l'article 11, paragraphe 2, de la directive (UE) 2017/1572, par une référence à l'article 86 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. Le délégué a confirmé que ce n'est pas cette dernière disposition qui transpose la disposition de la directive citée en dernier, mais bien l'article 12, alinéa 2, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 et qui doit donc être visé.

5.6.5. Il y a lieu d'omettre les mentions « De lidstaten schrijven voor dat » dans le texte néerlandais du point X, 1, de l'annexe IV en projet, et « Les membres veillent à ce que » au point XI, 1, et les obligations contenues dans ces dispositions doivent être imposées aux fabricants. Bien que les directives soient destinées aux États membres, il revient à ces derniers de convertir les obligations qu'elles contiennent en des obligations adressées aux justiciables concernés.

5.7. Conformément à l'article 6 du projet, le chapitre 1^{er} de l'arrêté envisagé, qui contient les dispositions de transposition de la directive (UE) 2017/1572, entre en vigueur à la date où 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' est applicable conformément à l'article 99, deuxième alinéa, du règlement. L'article 16, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive (UE) 2017/1572 dispose toutefois que les États membres appliquent les dispositions de la directive à compter d'un délai de six mois après la date de publication au *Journal officiel* de l'Union européenne de l'avis visé à l'article 82, paragraphe 3, du règlement (UE) n° 536/2014, ou au 1^{er} avril 2018, la date la plus tardive étant retenue¹². À la question de savoir pourquoi la disposition en projet déroge à cette disposition de la directive, le délégué a répondu ce qui suit :

« On peut bien sûr faire référence à cette date si cela est jugé plus judicieux par le Conseil d'Etat.

Nous avons rédigé l'article de cette manière dans la mesure où le règlement 536/2014 est d'application six mois après la publication de cet avis (article 99, al. 2 du règlement), et que cette référence existe également dans la loi du 7 mai 2017 de la loi relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain (article 62, § 1^{er}, al. 1^{er}).

Il est vrai que ces bonnes pratiques de fabrication n'ont pas de lien avec les essais cliniques et le règlement 536/2014 en théorie mais l'adoption de cette directive a bien un lien avec la matière en pratique, voir la formulation de l'article 16, § 1^{er}, al. 2 et le préambule de la directive : 'Conformément à l'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil (3), la Commission est habilitée à adopter un acte délégué énonçant des principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain. Il est donc nécessaire d'adapter les dispositions de la directive 2003/94/CE en supprimant les références aux médicaments expérimentaux à usage humain' ».

Afin d'assurer une transposition correcte, il convient de s'aligner sur la formulation de l'article 16, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive (UE) 2017/1572. Par ailleurs, on peut conseiller, outre la publication de l'avis précité au *Journal officiel*, de publier également au *Moniteur belge* un avis mentionnant la date à laquelle le chapitre 1^{er} de l'arrêté envisagé est entré en vigueur conformément à la disposition précitée.

6. Le projet comporte un certain nombre de modifications analogues en ce qui concerne les médicaments à usage vétérinaire, alors que la directive (UE) 2017/1572 ne s'applique pas à ces médicaments mais uniquement à ceux destinés à usage humain.

6.1. Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, figurant à l'annexe IV de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, s'appliquaient jusqu'à présent tant à l'égard des médicaments à usage humain qu'à ceux à usage vétérinaire¹³. L'article 5 du projet remplace l'annexe IV par une annexe qui transpose les articles 4 à 14 de la directive (UE) 2017/1572.

¹² Le délégué a déclaré que cette publication n'avait pas encore eu lieu et qu'elle n'était attendue qu'à partir de la fin de 2019.

¹³ Voir, en ce qui concerne ce dernier point, les articles 201, alinéa 1^{er}, 2), et 208 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006.

Comme l'a confirmé le délégué, les principes et lignes directrices relatifs aux médicaments à usage vétérinaire sont toujours inscrits dans la directive 91/412/CEE de la Commission du 23 juillet 1991 'établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires' qui n'a pas encore été modifiée ni abrogée. Il est fait état de ces principes et lignes directrices dans les articles 50, f), et 51, premier alinéa, de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 'instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires'. L'article 51, deuxième alinéa, de la même directive fait référence aux lignes directrices détaillées qui sont conformes à ces principes.

À la question de savoir si, à la suite de la transposition d'une directive récente relative aux médicaments à usage humain, il peut être dérogé à des directives antérieures mais toujours en vigueur en matière de médicaments à usage vétérinaire, le délégué a répondu ce qui suit :

« Il s'agit effectivement d'une décision purement nationale d'appliquer la mise à jour de ces principes et lignes directrices prévus pour les médicaments à usage humain également aux médicaments à usage vétérinaire.

Ces principes et lignes directrices étaient déjà communs en Belgique pour les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaires. Il a été décidé de continuer à faire de même, même suite à l'adoption de la directive 2017/1572 dans la mesure où même si l'entière de l'annexe est remplacée, les modifications sont relativement mineures et concernent essentiellement une mise à jour des principes et lignes directrices concernés par rapport aux nouvelles technologies, à l'évolution de la société, ...

Les modifications effectuées en tant que telles aux principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication sont relativement limitées. Les plus importantes concernent :

- Le changement de vocable de 'assurance de qualité pharmaceutique' à 'système de qualité pharmaceutique'

- Des références supplémentaires au sujet de l'article 3 concernant l'inspection: bonnes pratiques pour les médicaments de thérapie innovante, système de qualité à établir et appliquer à l'inspection ;

- Des références plus fréquentes à l'importation, qui était visiblement sous-entendue auparavant ;

- Le fait que les locaux doivent être disposés, conçus et exploités pour éviter tout risque de contamination, et pas seulement de contamination croisée ;

- Le fait que le système de qualité assure la qualité et l'intégrité des données ;

- Le fait que les données sont protégées des risques d'accès non autorisé ;

- Le fabricant doit informer, le cas échéant, le titulaire de l'AMM de tout défaut qui pourrait entraîner un rappel, en plus de l'AFMPS et/ou des autorités compétentes d'un autre État membre.

- Dans le cadre de l'auto-inspection, on parle maintenant de mesures correctrices et/ou actions préventives, plutôt qu'uniquement de mesures correctives. C'est plus clair mais en pratique c'était déjà le cas.

L'outil de la directive pour les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments vétérinaires nous semble permettre de conserver une

seule et même annexe qui découle de la directive 2017/1572 mais qui s'applique également aux médicaments à usage vétérinaire, dans la mesure où les objectifs de ces deux textes sont les mêmes, de même que les moyens mis en œuvre pour y parvenir, peut-être à quelques exceptions près ».

Il n'empêche qu'il est problématique sur le plan juridique de déroger à des dispositions antérieures d'une directive qui sont toujours en vigueur, même si ces dérogations ont une portée limitée et se rapprochent davantage des connaissances plus récentes qui s'appliquent déjà aux médicaments à usage humain. Les auteurs du projet seraient dès lors bien avisés de prendre contact avec les services compétents de la Commission européenne pour s'assurer qu'un tel procédé peut être admis. Si tel n'est pas le cas, il y aura lieu de maintenir le texte existant de l'annexe IV de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 (ou de le reproduire dans une autre annexe) spécifiquement pour les médicaments à usage vétérinaire. Dans ce cas, on omettra également l'article 9 du projet.

6.2. En ce qui concerne les modifications que l'article 11 du projet apporte à l'article 208 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006, il est renvoyé à l'observation 5.3.1 et à la proposition de texte formulée dans cette observation.

6.3. En ce qui concerne l'article 209, § 5, en projet (article 12 du projet), on se reportera à l'observation 5.2.2.

7. L'article 13 du projet remplace l'article 238, § 2, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. Ce faisant, on s'aligne sur l'article 123, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE qui concerne toutefois les médicaments à usage humain. L'article 238, § 2, actuel, de l'arrêté royal transpose l'article 91, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE qui porte sur les médicaments à usage vétérinaire et qui sur le fond s'écarte quelque peu de la première disposition citée de la directive. Interrogé sur le motif de la modification en projet, le délégué a répondu ce qui suit :

« L'article 238 est modifié suite à un audit dans le cadre du Joint audit program de l'EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/joint_audit_programme.jsp&mid=WC0b01ac058006e06f).

Il a en effet été reproché dans ce cadre que la législation belge imposait au titulaire de l'AMM d'un médicament à usage humain d'informer l'AFMPS de toute action de retrait volontaire du médicament, indépendamment de l'application des articles 7, 8 et 8bis, de la loi sur les médicaments, et que cela n'était pas le cas pour les médicaments à usage vétérinaire. L'objectif de cette modification est donc d'imposer au titulaire d'une AMM d'un médicament à usage vétérinaire toute notification de retrait volontaire (par exemple parce que le titulaire de l'AMM constate un défaut de qualité de lui-même) ».

L'article 91, paragraphe 2, de la directive 2001/82/CE ne fait pas état de la notification obligatoire par le titulaire d'une AMM d'une demande de retrait d'une AMM ni de l'absence de demande de renouvellement d'une AMM, alors que ces deux cas figurent bien à l'article 123, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE et qu'ils sont reproduits dans l'article 238, § 2, en projet, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006. À cet égard, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Les ajouts sont des ajouts purement nationaux qui ont été calqués sur l'article 113, §2, de l'arrêté royal plus que sur l'article 91, §2, de la directive. Cependant, solliciter le retrait de l'AMM ou ne pas en demander le renouvellement sont des actions qui ont les mêmes conséquences que le fait de suspendre la vente du médicament ou de le retirer du marché : le médicament n'est plus sur le marché. Ce type de demande peut également être fait d'initiative par le titulaire de l'AMM pour des raisons de qualité ou d'efficacité. Ensuite, les motifs exposés aux articles auxquels il est fait référence concernant au moins en partie des motifs relatif à l'efficacité du médicament ou à la protection de la santé publique. Il convient de toute façon de rajouter un bout de phrase qui a été omis: 'L'AFMPS en informe l'Agence européenne.', pour ce qui concerne au moins les raisons relatives à l'efficacité et à la protection de la santé. Un *wording* plus proche de celui de la directive 2001/82 peut être utilisé si ce dernier était jugé plus opportun par le Conseil d'Etat ».

Il n'empêche qu'il peut être problématique sur le plan juridique d'ajouter des éléments à une disposition de la directive relative aux médicaments à usage vétérinaire, même si cet ajout est motivé par des considérations politiques. Les auteurs du projet seraient dès lors bien avisés de prendre contact avec les services compétents de la Commission européenne pour s'assurer qu'un tel procédé peut être admis.

Si tel n'est pas le cas, il conviendra non seulement d'omettre l'article 13 du projet mais également d'apporter une modification à l'article 6, § 1^{er}sexies, alinéa 2, de la loi sur les médicaments. En effet, cette disposition légale prévoit qu'il y a lieu de notifier non seulement l'arrêt temporaire ou définitif de la mise sur le marché du médicament mais également lorsque le titulaire d'autorisation a demandé le retrait d'une AMM ou qu'il n'a pas introduit de demande de renouvellement d'une AMM. En effet, si, en raison de la formulation différente des dispositions pertinentes de la directive, l'arrêté royal du 14 décembre 2006 doit maintenir un régime distinct d'obligation de notification incombant aux titulaires d'autorisation pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, le cadre légal doit lui aussi prévoir des règles différenciées.

Si la Commission européenne estime que l'ajout précité à la disposition de la directive relative aux médicaments à usage vétérinaire peut être admis, la disposition en projet peut être maintenue.

8. Aux articles 3, 8 et 9 du projet, la phrase liminaire fera chaque fois référence aux modifications que les dispositions à modifier de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 ont subies.

EXAMEN DU TEXTE

Préambule

9. Eu égard à ce qui a été exposé aux points 3.1, 4.1 et 4.2, on ajoutera avant le premier alinéa actuel du préambule, un premier alinéa nouveau visant l'article 108 de la Constitution.

10. Le premier alinéa actuel du préambule sera adapté compte tenu des observations 3.1 à 3.7.

11. On ajoutera à la suite du premier alinéa actuel deux alinéas visant les dispositions de la loi du 15 avril 1994 et de la loi du 20 juillet 2006 mentionnées dans les observations 4.1 et 4.2.

12. Dans le deuxième alinéa actuel, mieux vaudrait omettre les références aux articles spécifiques de l'arrêté royal du 14 décembre 2006¹⁴.

Article 13

13. Si l'article 13 du projet peut être maintenu (voir à ce sujet l'observation 7), on écrira au début de l'article 238, § 2, en projet « Conformément à l'article 6, § 1^{er}sexies, alinéa 2, de la loi sur les médicaments » afin de préciser que l'obligation de notification a été introduite par la loi sur les médicaments elle-même.

En outre, on remplacera la référence actuelle à l'article 7, alinéa 1^{er}, faite à l'article 8, alinéa 1^{er} et à l'article 8bis, alinéa 1^{er}, de la loi sur les médicaments, par une référence à l'article 7, § 1^{er}, *alinéa 2*, à l'article 8, *alinéa 2*, et à l'article 8bis, *alinéa 2*, de cette même loi (qui sont les dispositions pertinentes en ce qui concerne les médicaments à usage vétérinaire).

Annexe

14. Du point de vue de la correction de la langue, on soumettra le texte néerlandais de l'annexe à un nouvel examen.

Ainsi écrira-t-on au point III, 1, « De fabrikanten voeren alle fabricage- of invoerhandelingen (...) uit » au lieu de « De fabrikanten uitvoeren alle fabricage- of invoerhandelingen ». Au point III, 2, on écrira par ailleurs « De fabrikant evalueert op gezette tijden zijn fabricagemethoden » au lieu de « De fabrikant evalueert op gezette tijden hun fabricagemethoden ». Au point IX, 4, on écrira « of van een bevoegde instantie » au lieu de « of met van een bevoegde instantie » et « of met de bevoegde instantie » au lieu de « of met een de bevoegde instantie ».

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Greet VERBERCKMOES

Jo BAERT

¹⁴ Voir *Principes de technique législative. Guide de rédaction des textes législatifs et réglementaires*, Conseil d'État, 2008, recommandation n° 30, à consulter sur le site Internet du Conseil d'État (www.raadvst-consetat.be).