

62988 / 3.

ROYAUME DE BELGIQUE

KONINKRIJK BELGIE

AGENCE FEDERALE DES
MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE
SANTÉ

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR
GENEESMIDDELEN EN
GEZONDHEIDSPRODUCTEN

ARRETE ROYAL MODIFIANT
L'ARRÊTÉ ROYAL DU 14 DÉCEMBRE
2006 CONCERNANT LES
MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN
ET VÉTÉRINAIRE

KONINKLIJK BESLUIT TOT
WIJZIGING VAN HET KONINKLIJK
BESLUIT VAN 14 DECEMBER 2006
BETREFFENDE GENEESMIDDELEN
VOOR MENSELIJK EN
DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Philippe, Roi des Belges

Filip, Koning der Belgen,

A tous, présents à et venir, Salut.

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

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les
médicaments, les articles 6, §1^{er}*sexies*,
alinéa 2, 7^{ter}, alinéa 1^{er}, 8^{bis}, alinéa 4, et
12^{bis}, §1^{er}, alinéas 9 et 11 ;

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de
geneesmiddelen, artikelen 6, §1^{sexies},
tweede lid, 7^{ter}, eerste lid, 8^{bis}, vierde lid,
en 12^{bis}, §1, negende en elfde lid ;

Vu l'arrêté royal du 14 décembre 2006
relatif aux médicaments à usage humain et
vétérinaire, les articles 2, 74, 75, alinéa 1^{er},
2), 81 et 82, 113^{bis}, alinéa 2, 142, 201, 2),
202, alinéa 1^{er}, 208 et 209, et 238, §2;

Gelet op het koninklijk besluit van 14
december 2006 betreffende geneesmiddelen
voor menselijk en diergeneeskundig
gebruik, artikelen 2, 74, 2), 75, eerste lid, 81
en 82, 113^{bis}, tweede lid, 142, 201, 2), 202,
eerste lid, 208 en 209 en 238, §2;

Vu l'avis de l'Inspecteur des finances, donné
le 30 novembre 2017 ;

Gelet op het advies van de Inspecteur van
financiën, gegeven op 30 november 2017;

Vu l'accord du Ministre du budget, donné le
XX/XX/XXXX ;

Gelet op het akkoord van de Minister van
Begroting, gegeven op XX/XX/XXXX;

Vu l'avis xx.xxxx/x/x du Conseil d'Etat,
donné le XX/XX/XXXX, en application de
l'article 84, §1^{er}, alinéa 1^{er}, 2°, des lois sur le
Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier
1973 ;

Gelet op het advies xx.xxxx/x/x van de Raad
van State, gegeven op XX/XX/XXXX, met
toepassing van artikel 84, §1, eerste lid, 2°,
van de wetten op de Raad van State,
gecoördineerd op 12 januari 1973;

Sur la proposition de la Ministre de la Santé publique,

Op de voordracht van de Minister van Volksgezondheid,

Nous avons arrêté et arrêtons:

Hebben Wij besloten en besluiten Wij:

Chapitre 1^{er}. Transposition de 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

Hoofdstuk 1. 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

Art. 1^{er}. Le présent chapitre transpose 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.

Art. 1. Dit hoofdstuk voorziet in 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.

Art. 2. L'article 2 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire est complété par les 25) et 26), rédigés comme suit :

Art. 2. Artikel 2 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik wordt aangevuld met de bepalingen onder 25) en 26), luidende:

« 25) bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés ;

« 25) goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen :

het deel van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds worden vervaardigd, ingevoerd en gecontroleerd volgens kwaliteitsnormen die passen bij het beoogde gebruik ervan;

26) système de qualité pharmaceutique :

la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ».

26) farmaceutisch kwaliteitssysteem :

het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben”.

Art. 3. L'article 81 du même arrêté est remplacé par ce qui suit :

« Art. 81, §1^{er}. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, tels que repris à l'annexe IV du présent arrêté, 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 notification visée à l'alinéa 1^{er} ou si la notification visée à l'alinéa 1^{er} 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 des médicaments dans l'Union européenne", telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

Dans le cas des médicaments de thérapie innovante, les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante visées à l'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante sont prises en compte.

§2. Pour l'application et l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives il y a également 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

Art. 3. Artikel 81 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt:

« Art. 81, §1. Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moeten de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de "Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie" in acht genomen 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.

En l'absence d'une notification visée à l'alinéa 1^{er} ou si la notification visée à l'alinéa 1^{er} 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 des médicaments dans l'Union européenne", telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

In het geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt rekening gehouden met de in artikel 5 van Verordening (EU) nr. 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie bedoelde specifieke richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

§2. Voor de toepassing en de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van actieve substanties moeten de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de "Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie" ook in acht genomen 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

publication d'une notification au Moniteur belge.

bekendmaking van een kennisgeving in het Belgisch Staatsblad.

En l'absence d'une notification visée à l'alinéa 1^{er} ou si la notification visée à l'alinéa 1^{er} 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 des médicaments dans l'Union européenne", telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

En l'absence d'une notification visée à l'alinéa 1^{er} ou si la notification visée à l'alinéa 1^{er} 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 des médicaments dans l'Union européenne", telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§3. 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} du présent arrêté. ».

§3. De richtsnoeren inzake de geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging voor hulpstoffen zijn opgenomen in bijlage IV^{ter} van dit besluit.

Art. 4. L'article 82 du même arrêté est remplacé par ce qui suit :

Art. 4. Artikel 82 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt:

« Art. 82, §1^{er}. L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrits aux articles 74 et 75, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visées à l'article 12bis, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 81, est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la même loi.

“ Art. 82, §1. Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12bis, §1, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 74 en 75, alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12bis, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 81, wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet.

§2. Les personnes visées à l'article 14, §1^{er}, de la loi sur les médicaments peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le Ministre ou par son délégué.

§2. De in artikel 14, §1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen kunnen zich laten vergezellen door experts te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Institut scientifique de la Santé publique, ci-après dénommé ISSP,

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels kan dit onderzoek gezamenlijk worden verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Wetenschappelijk

désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

§3. Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

§4. Un rapport comprenant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne chargée de la direction de l'enquête, visée au paragraphe 3, communique ce rapport au Ministre ou à son délégué.

§5. Dans le cadre de l'enquête sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'AFMPS établit et applique dans ses services d'inspection un système de qualité correctement conçu auquel se conforment le personnel et l'encadrement des services d'inspection. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. Ce système de qualité est notamment basé sur la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. ».

Art. 5. Dans le même arrêté royal, l'annexe IV est remplacée par l'annexe jointe au présent arrêté.

Art. 6. Le présent chapitre 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,

Instituut Volksgezondheid, ... hierna WIV genoemd.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

§3. De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

§4. Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

§5. In het kader van het onderzoek naar de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, zorgt het FAGG ervoor dat in zijn inspectiediensten een degelijk kwaliteitssysteem wordt opgezet en toegepast, waaraan het personeel en de leidinggevenden van de inspectiediensten voldoen. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd. Ce système de qualité est notamment basé sur de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures van de Unie met betrekking tot inspecties en informatie-uitwisseling. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd.”.

Art. 5. In hetzelfde besluit wordt de bijlage IV vervangen door de bijlage gevoegd bij dit besluit.

Art. 6. Dit hoofdstuk treedt in werking op de datum waarop de verordening (EU) Nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn

conformément à l'article 99, deuxième alinéa, du règlement.

Chapitre 2. Modifications diverses

Art. 7. Dans l'article 75, alinéa 1^{er}, du même arrêté, la phrase « En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 84 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné. » est abrogée.

Art. 8. Dans l'article 113*bis*, alinéa 2, du même arrêté, les mots « le numéro de téléphone et l'adresse e-mail auxquels » sont remplacés par les mots « l'adresse e-mail à laquelle ».

Art. 9. L'article 142 de l'arrêté royal du même arrêté royal est complété par les 16) et 17), rédigés comme suit :

« 16) bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés ;

17) système de qualité pharmaceutique :

la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ».

Art. 10. Dans l'article 202, alinéa 1^{er}, du même arrêté, la phrase « En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 211 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné. » est abrogée.

Art. 11. Dans l'article 208 du même arrêté, les mots « telles qu'elles figurent dans la

2001/20/EG van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede lid, van de verordening.

Hoofdstuk 2. Diverse wijzigingen

Art. 7. In artikel 75, eerste lid, van hetzelfde besluit wordt de zin "Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 84 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001." opgeheven.

Art. 8. In artikel 113*bis*, tweede lid, van hetzelfde besluit worden de woorden "het telefoonnummer en" opgeheven.

Art. 9. Artikel 142, van hetzelfde koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende wordt aangevuld met de bepalingen onder 16) en 17), luidende :

« 16) goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen:

het deel van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds worden vervaardigd, ingevoerd en gecontroleerd volgens kwaliteitsnormen die passen bij het beoogde gebruik ervan;

17) farmaceutisch kwaliteitssysteem :

het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben".

Art. 10. In artikel 202, eerste lid, van hetzelfde besluit wordt de zin "Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 211 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001." opgeheven.

Art. 11. In artikel 208 van hetzelfde besluit worden de woorden "zoals ze voorkomen in

dernière version disponible » sont remplacés par les mots « 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 ».

Art. 12. L'article 209 du même arrêté est remplacé par ce qui suit :

« Art. 209, §1^{er}. L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12bis, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrites aux articles 201 et 202, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visées à l'article 12bis, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 208 est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la même loi.

§2. Ces personnes peuvent se faire accompagner d'experts désignés à cet effet par le Ministre ou son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel du Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques, ci-après dénommé CERVA, désignés à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

§3. Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

de laatste beschikbare versie" vervangen door de woorden "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".

Art. 12. Artikel 209 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt:

« Art. 209, §1. Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12bis, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 201 en 202 alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12bis, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 208 wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet.

§2. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experten te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels kan dit onderzoek gezamenlijk worden verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie, hierna CODA genoemd.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

§3. De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

§4. Un rapport incluant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique ce rapport au Ministre ou à son délégué.

§5. Dans le cadre de l'enquête sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'AFMPS établit et applique dans ses services d'inspection un système de qualité correctement conçu auquel se conforment le personnel et l'encadrement des services d'inspection. Ce système de qualité est notamment basé sur la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. ».

Art. 13. Dans l'article 238 du même arrêté, le paragraphe 2 est remplacé par ce qui suit :

« §2. Le titulaire de l'AMM est tenu de notifier immédiatement au ministre ou à son délégué toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'AMM ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action. Le titulaire de l'AMM indique en particulier si cette action concerne l'efficacité du médicament ou la protection et la santé humaine ou animale et est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 7, alinéa 1^{er}, à l'article 8, alinéa 1^{er} ou à l'article 8bis, alinéa 1^{er} de la loi sur les médicaments. ».

§4. Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

§5. In het kader van het onderzoek naar de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, zorgt het FAGG ervoor dat in zijn inspectiediensten een degelijk kwaliteitssysteem wordt opgezet en toegepast, waaraan het personeel en de leidinggevenden van de inspectiediensten voldoen. Ce système de qualité est notamment basé sur de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures van de Unie met betrekking tot inspecties en informatie-uitwisseling. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd.”.

Art. 13. In artikel 238 van hetzelfde besluit wordt paragraaf 2 vervangen als volgt:

“§2. De houder van de VHB is verplicht de minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen van elke stap die door de houder is ondernomen om het in de handel brengen van een geneesmiddel op te schorten, een geneesmiddel uit te handel te nemen, te verzoeken om intrekking van de VHB of geen aanvraag tot verlenging van de VHB in te dienen, onder opgave van de redenen voor deze stap. De houder van de VHB maakt in het bijzonder bekend of deze stap betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de volksgezondheid en berust op een van de in artikel 7, eerste lid, artikel 8, eerste lid of artikel 8bis, eerste lid van de wet op de geneesmiddelen, vermelde gronden.”.

Chapitre 3. Disposition finale

Art. 14. Le ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à

Par le Roi :
La Ministre de la Santé publique,

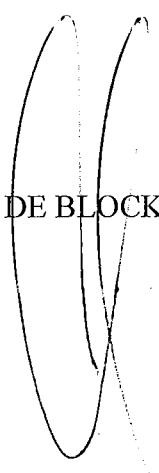
Hoofdstuk 3. Slotbepaling

Art. 14. De minister die bevoegd is voor Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK



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

Annexe IV. Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

I. Cette annexe est d'application aux médicaments visés à la Partie I^{ère} et à la Partie II du présent arrêté.

II. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication.

1. Le fabricant réalise les opérations de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à leur autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments uniquement destinés à l'exportation.

2. Pour les médicaments importés de pays tiers, l'importateur s'assure qu'ils ont été fabriqués selon des normes au moins équivalentes aux normes de bonnes pratiques de fabrication établies dans l'Union et par des fabricants dûment autorisés.

III. Respect de l'AMM.

1. Les fabricants réalisent toutes les opérations de fabrication ou d'importation de médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché conformément aux informations comprises dans l'AMM.

2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques.

Si une modification du dossier d'AMM est nécessaire, la demande de modification est soumise, selon le cas, à l'AFMPS, aux

Bijlage bij het koninklijk besluit van tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Bijlage IV. - Beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen.

I. Deze bijlage is van toepassing op geneesmiddelen bedoeld in Deel I en Deel II van dit besluit.

II. Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen.

1. De fabrikant verricht de fabricagehandelingen in overeenstemming met de goede praktijken bij het vervaardigen en de vergunning voor de vervaardiging. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.

2. Bij de invoer van geneesmiddelen uit derde landen ziet de invoerder erop toe dat bij de vervaardiging van de geneesmiddelen normen zijn toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die van de goede praktijken bij het vervaardigen die in de Unie zijn vastgesteld, en dat de geneesmiddelen zijn gefabriceerd door daartoe gemachtigde fabrikanten.

III. Naleving van de VHB.

1. De fabrikanten uitvoeren alle fabricage- of invoerhandelingen voor geneesmiddelen die onder een VHB vallen, overeenkomstig de informatie die in de VHB is vermeld.

2. De fabrikant evalueert op gezette tijden hun fabricagemethoden in het licht van de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

Wanneer een wijziging van het dossier van de VHB noodzakelijk is, wordt de aanvraag tot wijziging bij het FAGG, bij de bevoegde

autorités compétentes d'un autre Etat membre ou à l'EMA.

IV. Système de qualité pharmaceutique.

Le fabricant établit, applique et entretient un système de qualité pharmaceutique efficace, impliquant la participation active de la direction et du personnel des différents services.

V. Personnel.

1. Le fabricant est tenu d'avoir à sa disposition, sur chaque site de fabrication ou d'importation, un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications appropriées pour atteindre l'objectif du système de qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris les personnes qualifiées visées soit à l'article 84 soit à l'article 211 du présent arrêté, qui sont chargés de l'instauration et de l'application des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans leurs descriptions de tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. L'organigramme et les descriptions de tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

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

4. Le personnel reçoit initialement, puis de façon répétée, une formation dont l'efficacité est vérifiée, portant en particulier sur les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication.

instanties van een andere Lidstaat of bij het EMA ingediend.

IV. Farmaceutisch kwaliteitssysteem.

De fabrikant zet op, voert uit en handhaaft een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem, waarbij het hoger leidinggevend personeel en het personeel van de diverse diensten actief worden betrokken.

V. Personeel.

1. De fabrikant wordt verplicht op elke fabricage- of invoerlocatie over een voldoende aantal bekwame en toereikend gekwalificeerde personeelsleden te beschikken om aan de doelstelling van het farmaceutische kwaliteitssysteem te kunnen voldoen.

2. De taken van het leidinggevende en toezichthoudende personeel, met inbegrip van de in hetzij artikel 84, hetzij artikel 211 van dit besluit bedoelde bevoegde personen, die voor de toepassing van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden in de functieomschrijvingen vastgesteld. De hiërarchische verhoudingen tussen deze personeelsleden worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.

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

4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en nascholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitsborging en goede praktijken bij het vervaardigen.

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

VI. Locaux et équipements.

1. En ce qui concerne les locaux et les équipements de fabrication, le fabricant est tenu de veiller à ce qu'ils soient implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés.

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

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication ou d'importation décisives pour la qualité des produits sont soumis à une qualification et à une validation appropriées.

VII. Documentation.

1. Le fabricant est tenu de mettre en place et d'entretenir un système de documentation constitué des spécifications, des formules de fabrication, des consignes de traitement et d'emballage, des procédures et des registres ayant trait aux différentes opérations de fabrication effectuées. Le système de documentation assure la qualité et l'intégrité des données. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions

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

VI. Bedrijfsruimten en uitrusting.

1. De fabrikant wordt verplicht erop toe te zien dat de bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. De bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting worden zodanig gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en dat die doeltreffend gereinigd en onderhouden kunnen worden, teneinde besmetting, kruisbesmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het geneesmiddel te voorkomen.

3. De bedrijfsruimten en de uitrusting die worden gebruikt voor fabricage- of invoerhandelingen die voor de kwaliteit van de geneesmiddelen van wezenlijk belang zijn, voldoen aan de passende kwalificaties en worden op passende wijze gevalideerd.

VII. Documentatie.

1. De fabrikant wordt verplicht een documentatiesysteem op te zetten en bij te houden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en gegevens betreffende de verschillende verrichte fabricagehandelingen. Het documentatiesysteem staat garant voor de kwaliteit en de integriteit van de gegevens. De documenten zijn duidelijk en foutloos en worden tevens bijgewerkt. Er worden van

générales de fabrication ainsi que de documents spécifiques à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.

Le fabricant est tenu de conserver la documentation relative à un lot pendant au moins un an après la date de péremption du lot ou au moins cinq ans après l'attestation visée soit à l'article 86 soit à l'article 213 du présent arrêté, si ce délai est plus long.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant est tenu de valider au préalable les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période de conservation prévue. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées sous une forme lisible et transmises à l'AFMPS ou aux autorités compétentes d'un autre Etat membre sur demande. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées des risques d'accès non autorisé, de perte et d'endommagement par des techniques de copies, de sauvegarde et de transfert sur un autre système de mémorisation, et des pistes de vérification sont tenues à jour.

VIII. Production.

1. Les fabricants réalisent les différentes opérations de production conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Le fabricant prévoit des moyens adéquats et suffisants pour la réalisation des contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

tevoreu opgestelde procedures voor de algemene fabricagehandelingen en -omstandigheden, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij, ter beschikking gehouden. Met behulp van deze documenten moet het ontstaansverloop van elke partij kunnen worden nagegaan.

De fabrikant wordt verplicht documentatie die op een partij van een geneesmiddel betrekking heeft, tot ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij of, indien dat langer is, tot ten minste vijf jaar na de in hetzij artikel 86 hetzij artikel 213 van dit besluit bedoelde verklaring te bewaren.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, wordt de fabrikant verplicht eerst het systeem te valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren worden opgeslagen. De in die systemen opgeslagen gegevens moeten gemakkelijk in leesbare vorm ter beschikking kunnen worden gesteld en worden op verzoek aan het FAGG of aan of de bevoegde instanties van een andere Lidstaat verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden beveiligd tegen onrechtmatige toegang en beschermd tegen verlies of beschadiging, bijvoorbeeld door middel van duplicering, back-ups of overbrenging op een ander opslagsysteem, en er worden controlesporen bijgehouden.

VIII. Productie.

1. De fabrikanten verrichten de verschillende productiehandelingen volgens tevoren opgestelde instructies en procedures en overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. De fabrikant zorgt ervoor dat adequate en toereikende middelen beschikbaar zijn voor procesinterne controles. Alle afwijkingen van het proces en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. Les fabricants sont tenus de prendre des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour éviter les contaminations croisées et les mélanges.

3. Tout nouveau procédé de fabrication d'un médicament ou toute modification importante d'un procédé de fabrication existant est validé. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement revalidées.

IX. Contrôle de la qualité.

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

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

2. Dans le cas des médicaments, y compris ceux importés de pays tiers, le recours à des laboratoires sous contrat est possible s'il a été autorisé conformément au point X de la présente annexe et conformément soit à l'article 86 soit à l'article 213 du présent arrêté.

3. Au cours du contrôle final du médicament fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution, le système de contrôle de la qualité prend en compte, outre les résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ses spécifications, y compris le conditionnement final.

2. De fabrikant wordt verplicht passende technische en organisatorische maatregelen te nemen om kruisbesmetting en vermenging te voorkomen.

3. Elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in het fabricageproces van een geneesmiddel wordt gevalideerd. De kritieke fasen van de fabricageprocessen worden regelmatig opnieuw gevalideerd.

IX. Kwaliteitscontrole.

1. De fabrikant wordt verplicht een systeem voor kwaliteitscontrole op te zetten en bij te houden, dat onder leiding staat van een persoon die de vereiste kwalificaties bezit en onafhankelijk van de fabricage is.

Die persoon beschikt over of heeft toegang tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole die over voldoende personeel beschikken en toereikend zijn uitgerust om het noodzakelijke onderzoek van en de noodzakelijke controle op de grondstoffen en de verpakkingsmaterialen alsmede de controle op de halffabricaten en afgewerkte geneesmiddelen te kunnen uitvoeren.

2. Voor geneesmiddelen, met inbegrip van geneesmiddelen die uit derde landen zijn ingevoerd, kan gebruik worden gemaakt van contractlaboratoria indien dat overeenkomstig punt X van deze bijlage en overeenkomstig artikel 86 hetzij artikel 213 van dit besluit is toegestaan.

3. Bij de laatste controle van het afgewerkte geneesmiddel voordat het voor verkoop of distributie wordt vrijgegeven, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analyseresultaten ook rekening gehouden met essentiële informatie als de omstandigheden tijdens de fabricage, de uitkomsten van procesinterne controles, het onderzoek van de fabricagedocumenten en de vraag of het geneesmiddel, met inbegrip van het uiteindelijk verpakte geneesmiddel, aan de specificaties voldoet.

4. Des échantillons de chaque lot de médicaments finis sont conservés pendant au moins un an après la date de péremption.

Des échantillons des matières premières, autres que les solvants, les gaz et l'eau, utilisées dans le procédé de fabrication sont conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont gardés à la disposition de l'AFMPS ou des autorités compétentes d'un autre Etat membre.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec l'AFMPS ou avec les autorités compétentes d'un autre Etat membre, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

X. Opérations externalisées.

1. Toute opération de fabrication ou d'importation, ou liée à la fabrication ou à l'importation, qui est externalisée fasse l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie, notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant, ainsi que la façon dont la personne qualifiée visée soit à l'article 84 soit à l'article 211 du présent arrêté, responsable de la certification de chaque lot, doit exercer ses responsabilités.

3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.

4. Van elke partij afgewerkte geneesmiddelen worden tot ten minste één jaar na de vervaldatum monsters bewaard.

Monsters van de bij het fabricageproces gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water, worden tot ten minste twee jaar na de vrijgave van het geneesmiddel bewaard. Die periode kan korter zijn als in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters worden ter beschikking van het FAGG of met van een bevoegde instantie van een andere Lidstaat gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale moeilijkheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met het FAGG of met een de bevoegde instantie van een andere Lidstaat worden overeengekomen.

X. Uitbesteding.

1. De lidstaten schrijven voor dat de uitbesteding van elke fabricage- of invoerhandeling of daarmee verband houdende handeling geschiedt bij een schriftelijk contract.

2. In het contract worden de verantwoordelijkheden van elke contractsluitende partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt bepaald dat de opdrachtnemer de goede praktijken bij het vervaardigen moet naleven en wordt vastgesteld op welke wijze het hetzij in artikel 84 hetzij in artikel 211 van dit besluit bedoelde bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor het certificeren van elke partij, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbestedende contractsluitende partij geen aan hem krachtens het contract

toevertrouwde werkzaamheden verder uitbesteden.

4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication applicables aux opérations concernées qui sont établis dans l'Union et se soumet aux inspections des autorités compétentes, en vertu soit de l'article 82 soit de l'article 209 du présent arrêté.

4. De opdrachtnemer moet voldoen aan de in de Unie vastgestelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen die op de betrokken handelingen van toepassing zijn en onderwerpt zich aan inspecties door de bevoegde autoriteiten krachtens hetzij artikel 82 hetzij artikel 209 van dit besluit.

XI. Réclamations et rappel de produits.

XI. Klachten en terugroepen van geneesmiddelen.

1. Les États membres veillent à ce que les fabricants mettent en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments entrés dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut doit être enregistrée et examinée par le fabricant. Le fabricant est tenu d'informer l'autorité compétente et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait entraîner un rappel de médicament ou une restriction anormale de l'offre et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

1. De lidstaten zien erop toe dat fabrikanten een systeem opzetten voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen die zich in het distributienet bevinden op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken. De fabrikant wordt verplicht de bevoegde autoriteit, en in voorkomend geval de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, op de hoogte te brengen van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben en geeft, voor zover mogelijk, ook de landen van bestemming aan.

2. Tout rappel est effectué conformément aux exigences prévues soit à l'article 113 soit à l'article 238 du présent arrêté.

2. Het terugroepen van geneesmiddelen geschiedt overeenkomstig de hetzij in artikel 113 hetzij in artikel 238 van dit besluit bedoelde voorschriften.

XII. Auto-inspection

1. Le fabricant est tenu de procéder à des auto-inspections répétées dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives et/ou actions préventives nécessaires. Il est tenu un registre de ces auto-inspections et de toute mesure corrective prise en conséquence.

Vu pour être annexé à notre arrêté du modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

XII. Zelfinspectie

De fabrikant wordt verplicht in het kader van het farmaceutische kwaliteitssysteem geregeld zelfinspecties uit te voeren om toezicht te houden op de toepassing en de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen en eventueel noodzakelijke corrigerende en/of preventieve maatregelen voor te stellen. Er worden gegevens over die zelfinspecties en eventuele daarna genomen corrigerende maatregelen bijgehouden.

Gezien om gevoegd te worden bij ons besluit van tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Par le Roi :
La Ministre de la Santé publique,

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK

