



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 63.351/3
van 22 mei 2018

avis 63.351/3
du 22 mai 2018

over

sur

een ontwerp van koninklijk
besluit 'betreffende de
accreditatie van de centra van
fase I'

un projet d'arrêté royal 'relatif
à l'accréditation des centres de
phase I'

Op 20 april 2018 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen een advies te verstrekken over een ontwerp van koninklijk besluit 'betreffende de accreditatie van de centra van fase I'.

Het ontwerp is door de derde kamer onderzocht op 8 mei 2018. De kamer was samengesteld uit Jan SMETS, staatsraad, voorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Koen MUYLLE, staatsraden, en Astrid TRUYENS, 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 22 mei 2018.

*

Le 20 avril 2018, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique à communiquer un avis, dans un délai de trente jours, sur un projet d'arrêté royal 'relatif à l'accréditation des centres de phase I'.

Le projet a été examiné par la troisième chambre le 8 mai 2018. La chambre était composée de Jan SMETS, conseiller d'État, président, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Koen MUYLLE, conseillers d'État, et Astrid TRUYENS, greffier.

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

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

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 22 mai 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. Artikel 26/1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2004 ‘inzake experimenten op de menselijke persoon’ bepaalt dat centra kunnen worden geaccrediteerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: het FAGG) voor het uitvoeren van zogenaamde fase 1-proeven¹. Op grond van het tweede lid stelt de Koning het accreditatiesysteem vast, wijst hij de normen aan met het oog op de toepassing van het eerste lid en bepaalt hij de datum van inwerkingtreding. Artikel 30, § 9/1, van dezelfde wet bepaalt dat het indienen van een aanvraag tot accreditatie als bedoeld in artikel 26/1, eerste lid, onderworpen is aan het betalen van een bijdrage van 16.996 euro.² Aan artikel 26/1 werd tot nog toe geen uitvoering gegeven.

Overeenkomstig artikel 37, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’, kunnen centra van fase I, zijnde fysiek afgelijnde onderzoekslocaties waar proeven van fase I worden verricht,³ door het FAGG worden geaccrediteerd, onverminderd artikel 50 van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG’ (hierna: de verordening).⁴ Op grond van artikel 37, tweede lid, van die wet stelt de Koning het accreditatiesysteem vast, wijst hij de normen aan met het oog op de toepassing van deze bepaling en bepaalt hij de datum vanaf wanneer het accreditatiesysteem wordt toegepast. Artikel 47, § 2, van dezelfde wet bepaalt dat het indienen van een aanvraag tot accreditatie zoals bedoeld in artikel 37 onderworpen is aan het betalen aan het FAGG van een bijdrage van 16.996 euro. Bij artikel 57 van dezelfde wet worden de artikelen 26/1 en 30, § 9/1, van de wet van 7 mei 2004 opgeheven. De voormelde wetsbepalingen zijn evenwel nog niet in werking getreden. De wet van 7 mei 2017 zal uiterlijk in werking treden op de datum waarop de verordening van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, ervan.⁵ Tot die datum worden de proeven die onder het

¹ Onder “proef van fase 1” wordt verstaan een “op gezonde vrijwilligers of op bepaalde types patiënten uitgevoerde studie zonder therapeutische doeleinden die één of meer van de volgende aspecten bestrijkt: initiële evaluatie van de veiligheid en de tolerantie, farmacokinetica, farmacodynamie, initiële werkzaamheidsmeting” (artikel 2, 12°, van de wet van 7 mei 2004).

² De voormelde bepalingen werden in de wet van 7 mei 2004 ingevoegd bij de artikelen 78 en 79 van de programmawet (I) van 26 december 2015, die in werking traden op 9 januari 2016.

³ Zie artikel 3, 9°, van de wet van 7 mei 2017. De definitie van “proef van fase I” in artikel 3, 8°, van de wet is nagenoeg gelijklopend met de definitie uit de wet van 7 mei 2004.

⁴ Artikel 50 van de verordening, met als opschrift “Geschiktheid van de klinische proeflocaties”, luidt als volgt: “De faciliteiten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd, moeten geschikt zijn voor de uitvoering van de klinische proef, overeenkomstig de voorschriften van deze verordening.”

⁵ Dit is “met ingang van zes maanden na de bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, [van de verordening] bedoelde mededeling” (inzake het volledig functioneel worden van het EU-portaal en de EU-databank die gegevens bevatten

toepassingsgebied van de verordening en van de wet van 7 mei 2017 zullen vallen, nog steeds geregeld bij de wet van 7 mei 2004. Overeenkomstig het toekomstige artikel 3, § 1, derde lid, van de wet van 7 mei 2004,⁶ zal dat niet meer het geval zijn van zodra de verordening van toepassing is en de wet van 7 mei 2017 in werking is getreden, behoudens gedurende een overgangperiode voor bepaalde gevallen.⁷

Ten slotte wordt ook gewag gemaakt van een retributie van 17.000 euro voor een “[a]nvraag tot accreditatie van een Fase I-centrum” in hoofdstuk 17 van titel 1 van bijlage VII bij de wet van 20 juli 2006 ‘betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten’, ingevoegd bij de wet van 11 maart 2018 ‘met betrekking tot de financiering van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten’.

3. Het om advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt ertoe uitvoering te geven zowel aan artikel 26/1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 als aan artikel 37, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.

Hoofdstuk 1 van het ontwerp bevat een aantal definities. In hoofdstuk 2 wordt bevestigd dat de accreditatie als centrum van fase I op vrijwillige basis gebeurt (hetgeen reeds voortvloeit uit de voormelde wetsbepalingen) en wordt bepaald dat de accreditatie geldt voor het adres en de lokalen waarvoor deze werd aangevraagd en toegekend en voor een periode van drie jaar. De accreditatie kan worden verkregen als de voorschriften en regels inzake goede klinische praktijken en de in bijlage bij het ontwerp bepaalde voorwaarden voor accreditatie worden nageleefd. Hoofdstuk 3 heeft betrekking op de accreditatieaanvraag, het ontvankelijkheidsonderzoek, het onderzoek van de aanvraag en de toekenning van de accreditatie door de minister bevoegd voor volksgezondheid of zijn afgevaardigde. Hoofdstuk 4 betreft de wijziging van de gegevens ingediend tijdens de aanvraag tot accreditatie en hoofdstuk 5 de hernieuwing van de accreditatie. Hoofdstuk 6 regelt de intrekking van de accreditatie.

Het “tweede” hoofdstuk 6⁸ bevat een aantal wijzigingsbepalingen, waarbij wijzigingen worden aangebracht in het aan te nemen besluit zelf en die in werking treden op de datum waarop de verordening van toepassing wordt.

Hoofdstuk 7 bevat slotbepalingen, namelijk bepalingen inzake de inwerkingtreding van de artikelen 37 en 47, § 2, van de wet van 7 mei 2017 en van het te nemen besluit, alsook een overgangsbepaling.

inzake de klinische proeven). Volgens de gemachtigde is deze mededeling nog niet gebeurd en wordt verwacht dat de verordening in 2020 van toepassing zal worden.

⁶ Zoals te wijzigen bij artikel 56 van de wet van 7 mei 2017.

⁷ De vroegere richtlijn 2001/20/EG (en de wet van 7 mei 2004) blijven nog gelden gedurende een overgangperiode voor klinische proeven waarvan het verzoek om toelating krachtens de richtlijn vóór de datum van het van toepassing worden van de verordening is ingediend en voor klinische proeven waarvoor het verzoek om toelating is ingediend tussen zes en achttien maanden na deze datum (zie artikel 98 van de verordening).

⁸ Het ontwerp bevat tweemaal een hoofdstuk 6.

RECHTSGROND

4. Het ontworpen koninklijk besluit kan zowel rechtsgrond vinden in artikel 26/1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 als in artikel 37, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017, van zodra die bepaling in werking is gesteld of getreden.⁹

In opmerking 6 wordt nader ingegaan op de problemen die voortvloeien uit het gegeven dat met het ontworpen besluit wordt gepoogd om twee versies van een regeling met elk een geëigende rechtsgrond te combineren.

VORMVEREISTEN

5. De gemachtigde verklaarde dat over het ontworpen besluit geen akkoord werd ingewonnen van de minister bevoegd voor de begroting om de volgende reden:

“Le projet d’arrêté royal n’a pas été soumis à l’accord de la Ministre du budget. La Ministre du Budget avait déjà donné son accord sur la redevance de 17.000 euros prévue pour la demande d’accréditation d’un centre de phase I repris au Titre I, Chapitre 17, de l’annexe VII 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, introduite par la loi du 11 mars 2018 relatif au financement de l’Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Le projet d’arrêté royal n’a donc pas d’impact budgétaire dans la mesure où la redevance qui y est relative existe d’ores et déjà. (...)”

Het bedrag van de retributie voor het indienen van een aanvraag tot accreditatie als centrum van fase 1 is effectief reeds vervat in hoofdstuk 17 van titel 1 van bijlage VII bij de wet van 20 juli 2006, zoals ingevoegd bij de wet van 11 maart 2018, maar dat neemt niet weg dat de ontworpen regeling betrekking heeft op andere aspecten van de accreditatie als centrum van fase 1, die bepaalde handelingen en bijgevolg ook uitgaven voor de overheid kunnen inhouden. Uit het “gunstig advies” van de Inspectie van Financiën van 12 maart 2018 kan alleszins niet worden afgeleid dat de ontworpen regeling geen budgettaire impact heeft. Het begrotingsakkoord moet dan ook alsnog worden ingewonnen.

ALGEMENE OPMERKINGEN

6. De stellers van het ontwerp hanteren een creatieve maar helaas erg ontransparante werkwijze om in één regeling de overgang tussen twee verschillende regimes te bewerkstellingen, namelijk met een “eerste versie” (vervat in de artikelen 2 tot 14 en de bijlage van het ontwerp) onder het regime van de wet van 7 mei 2004 (en van richtlijn 2001/20/EG)¹⁰

⁹ Overeenkomstig artikel 62, § 1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 treedt deze wet in werking op de datum waarop de verordening van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, van de verordening, maar overeenkomstig het tweede lid van de voornoemde wetsbepaling kan de Koning “voor artikelen van de wet een datum van inwerkingtreding bepalen voorafgaand aan de datum vermeld in het eerste lid”.

¹⁰ Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 ‘betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

waarvan onder meer die wet de omzetting inhoudt), die vervolgens wordt gewijzigd bij de artikelen 15 tot 21 van het te nemen besluit van zodra de verordening van toepassing is geworden, om te komen tot een “tweede versie”, onder het regime van de verordening en de wet van 7 mei 2017.

Ook al is deze werkwijze formeel-juridisch niet verkeerd en lijkt hij op het eerste gezicht het voordeel te bieden dat de hele operatie door middel van één koninklijk besluit kan worden afgehandeld, toch meent de Raad van State dat ervan moet worden afgezien. Het ontworpen “zelfwijzigende” besluit kan immers tot verwarring leiden, onder meer omdat erin twee rechtsgronden worden gecombineerd die elk een verschillend regime behelzen, maar ook omdat de “tweede versie” (onder het regime van de verordening en de wet van 7 mei 2017) door wijzigingsbepalingen tot stand wordt gebracht terwijl ze toch zal zijn vervat in een tekst met dezelfde datum en hetzelfde opschrift als de “eerste versie”.

Met het oog op de transparantie van de rechtsorde is het dan ook uiterst raadzaam om de artikelen 15 tot 22 en 23, § 2, uit het ontwerp weg te laten en het ontworpen besluit met andere woorden te beperken tot de “eerste versie”, waarvoor de rechtsgrond uitsluitend moet worden gezocht in artikel 26/1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004.

Vervolgens kan een nieuw autonoom ontwerp van koninklijk besluit worden uitgewerkt dat de “tweede versie” bevat en waarvoor de rechtsgrond moet worden gezocht in artikel 37, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.¹¹⁻¹² Dat tweede ontwerp zou opnieuw om advies aan de Raad van State moeten worden voorgelegd, opdat de inpasbaarheid ervan in de verordening en in de wet van 7 mei 2017, alsook de verhouding tot de wet van 7 mei 2004 kunnen worden onderzocht aan de hand van een nieuwe autonome tekst, veeleer dan aan de hand van de wijzigingsbepalingen in het huidige ontwerp.

De Raad van State heeft het onderzoek van het huidige ontwerp dan ook beperkt tot de voormelde “eerste versie”.

7. Aangezien de retributie voor het indienen van een aanvraag tot accreditatie als centrum van fase 1 inmiddels wordt geregeld in hoofdstuk 17 van titel 1 van bijlage VII bij de wet van 20 juli 2006, kan zowel artikel 30, § 9/1, van de wet van 7 mei 2004¹³ als artikel 47, § 2, van de wet van 7 mei 2017 worden opgeheven.

De Raad van State geeft ter overweging om twee opheffingsbepalingen in die zin op te nemen in het voorontwerp van wet ‘houdende diverse bepalingen inzake gezondheid’, waarover weldra advies 63.329/3 zal worden gegeven. Tevens zou in hoofdstuk 13 van dat voorontwerp een wijzigingsbepaling kunnen worden opgenomen om de vermelding van de

¹¹ Dit besluit zou in werking moeten treden op de datum van het van toepassing worden van de verordening. Indien een eerdere datum van inwerkingtreding wordt bepaald, moeten in elk geval de artikelen 37, 56 en 57 van de wet van 7 mei 2017 in werking worden gesteld (waarvoor artikel 62, § 1, tweede lid, van die wet rechtsgrond biedt).

¹² Dit besluit zou ook moeten voorzien in de opheffing van het eerste te nemen besluit, althans indien vaststaat dat er geen centra van fase 1 zijn die verder onder het (ingeperkte) toepassingsgebied van de wet van 7 mei 2004 vallen.

¹³ Bij artikel 57 van de wet van 7 mei 2017 wordt weliswaar reeds voorzien in de opheffing van (onder meer) die bepaling, maar dat neemt niet weg dat die opheffing nu al kan worden geregeld, in afwachting van de inwerkingtreding van dat artikel 57.

voormelde retributie weg te laten in titel 1, die immers betrekking heeft op retributies voor de toepassing van de wet van 25 maart 1964 ‘op de geneesmiddelen’, en op te nemen in een nieuwe titel die betrekking heeft op retributies voor de toepassing van de wet van 7 mei 2004 en de wet van 7 mei 2017.

8. In de artikelen 5, eerste lid, 6, eerste lid, en 12, eerste lid, van het ontwerp wordt gewag gemaakt van formulieren waarvan het model door het FAGG wordt vastgelegd en van regels die worden vastgesteld door het FAGG voor de indiening van de aanvraag. Op de vraag of deze formulieren en deze regels enkel elementen bevatten die reeds voorvloeien uit de ontworpen regeling, antwoordde de gemachtigde bevestigend:

“Les formulaires visés aux articles 5 et 12 ne contiendront rien d’autres que les éléments déterminés par l’arrêté royal. Les modalités de soumission de la demande sous forme électronique concernera le fait de remplir le formulaire en ligne sur le site de l’AFMPS ou de l’envoyer à telle ou telle adresse e-mail. Il s’agit de questions pratiques.”

Onder dat voorbehoud rijst geen bezwaar tegen de ontworpen delegaties aan het FAGG.

9.1. In verscheidene bepalingen van het ontwerp wordt gewag gemaakt van de “voorschriften en regels” en de “beginselen en richtsnoeren” inzake goede klinische praktijken.¹⁴ In artikel 2 van het ontwerp wordt bovendien verwezen naar “de goede klinische praktijken bedoeld in artikel 47 van de verordening (EU) nr. 536/2014”. De verwijzing naar de verordening in dit laatste geval is alvast een vergissing, aangezien de zo-even beschreven “eerste versie” van dit ontwerp betrekking heeft op de wet van 7 mei 2004 en op richtlijn 2001/20/EG.

Bij artikel 1, lid 3, van richtlijn 2001/20/EG wordt de Europese Commissie gemachtigd om “beginselen van goede klinische praktijk en gedetailleerde richtsnoeren die met deze beginselen in overeenstemming zijn” vast te stellen, te herzien en bekend te maken. De gemachtigde verklaarde dat aan deze delegatie uitvoering is verleend bij richtlijn 2005/28/EG.¹⁵ Die richtlijn is omgezet bij verscheidene bepalingen van het koninklijk besluit van 30 juni 2004 ‘tot bepaling van uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon voor wat betreft klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

Artikel 1, lid 2, van richtlijn 2005/28/EG luidt echter als volgt: “Bij de toepassing van de in lid 1 bedoelde beginselen, gedetailleerde richtsnoeren en eisen *houden de lidstaten rekening met* de technische uitvoeringsregelingen in de gedetailleerde richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd in ‘The rules governing medicinal products in the European Union’.” (cursivering aangebracht). De gemachtigde verwees ter zake naar volume 10 (“*Clinical trials guidelines*”) van “*The rules governing medicinal products in the European Union*”, bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie (Eudralex),¹⁶ dat een aantal

¹⁴ Zie de artikelen 4, 9, eerste lid, en 10, eerste lid, van het ontwerp.

¹⁵ Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 ‘tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen’.

¹⁶ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en.pdf.

documenten van uiteenlopende aard bevat.¹⁷ Tevens verwees zij naar een document gepubliceerd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).¹⁸

In zoverre met de ontworpen bepalingen beoogd wordt te verwijzen naar de onderdelen van richtlijn 2005/28/EG die zijn omgezet bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004, moet worden verwezen naar de bepalingen van dat besluit.

In zoverre daarentegen beoogd wordt te verwijzen naar de technische uitvoeringsregelingen in de gedetailleerde richtsnoeren, waarvan gewag wordt gemaakt in artikel 1, lid 2, van richtlijn 2005/28/EG, kan worden aangenomen dat ze niet als formeel bindende rechtsregels zijn geconcipeerd, zodat kan worden aanvaard dat ze worden bekendgemaakt door de Europese Commissie via haar website en dat naar die bekendmaking wordt verwezen in de ontworpen bepalingen. Het is evenwel raadzaam dat het FAGG ervan een Nederlandse, Franse en Duitse vertaling bekend zou maken op zijn website, waarnaar dan ook kan worden verwezen.¹⁹

9.2. In punt 1.7 van de bijlage bij het ontwerp wordt gewag gemaakt van de “principes en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken”. De gemachtigde verklaarde dat hiermee wordt verwezen naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor onderzoek, die de Koning overeenkomstig artikel 24, § 1, van de wet van 7 mei 2004 moet vaststellen.²⁰ Die vaststelling is gebeurd bij het koninklijk besluit van 18 mei 2006 ‘tot wijziging van het koninklijk besluit van 30 juni 2004 tot bepaling van uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon voor wat betreft klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’, dat een bijlage bevat met de “Beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik”. Ongelukkig genoeg werd deze bijlage niet formeel gevoegd bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004,²¹ hetgeen moet worden verholpen,²² zodat in punt 1.7 van de bijlage bij het ontwerp duidelijkheidshalve kan worden verwezen naar die bijlage.

¹⁷ Volume 10 bevat ook een afzonderlijke reeks documenten die gelden van zodra de verordening van toepassing is. Daarbij wordt overigens nog het volgende vermeld: “*Although it is not mandatory, stakeholders are encouraged to take already into consideration a number of aspects that are outlined in the new or updated documents published in the page dedicated to the Clinical Trial Regulation and apply them to those clinical trials authorised under the Directive, to the extent possible and in compatibility with the legal framework of the Directive.*”

¹⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.

¹⁹ Zie overigens artikel 31 van het koninklijk besluit van 30 juni 2004, dat voorschrijft dat “Het [toenmalige] directoraat-generaal Geneesmiddelen (...) de documenten betreffende de goedkeuring van beginselen inzake goede klinische praktijken openbaar toegankelijk [maakt].”

²⁰ Zie in dat verband ook artikel 13, eerste alinea, f), en tweede alinea, van richtlijn 2005/28/EG.

²¹ Al werd in de zgn. juridat-databank de bijlage wel opgenomen bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004.

²² Door een bijkomende slotbepaling op te nemen in dit ontwerp waarbij de bijlage bij het koninklijk besluit van 18 mei 2006 alsnog formeel wordt gevoegd als een bijlage bij het koninklijk besluit van 30 juni 2004.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Aanhef

10. Gelet op hetgeen is uiteengezet in opmerking 4 en indien opmerking 6 wordt gevolgd, kan in het eerste lid van de aanhef meer precies worden verwezen naar artikel 26/1, *tweede lid*, van de wet van 7 mei 2004 en moet het tweede lid van de aanhef worden weggelaten.

Artikel 1

11. Om dezelfde reden moet in artikel 1 van het ontwerp de definitie van de wet van 7 mei 2017 in punt 2° worden weggelaten.

Artikel 2

12. In artikel 2 van het ontwerp wordt bepaald dat “[d]e accreditatie van centra van fase I gebeurt op vrijwillige basis en onverminderd de toepassing van de goede klinische praktijken bedoeld in artikel 47 van de verordening (EU) nr. 536/2014.”

Dat die accreditatie vrijwillig is, vloeit reeds voort uit artikel 26/1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2004, waarin wordt bepaald dat de centra *kunnen* worden geaccrediteerd voor het uitvoeren van fase 1-proeven. Tenzij met de verwijzing naar de goede klinische praktijken (die alvast ongelukkig is geformuleerd – zie opmerking 9.1) een specifieke voorwaarde wordt bedoeld, die dan zou moeten worden geëxpliciteerd, kan de ontworpen bepaling beter worden weggelaten.

Artikel 5

13. Overeenkomstig artikel 5, tweede lid, 9°, van het ontwerp moet samen met de accreditatieaanvraag ook het accreditatiecertificaat worden voorgelegd, “uitgereikt door BELAC, in uitvoering van het Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht”. Op de vraag of ook niet moet worden verwezen naar accreditatiecertificaten die door instanties van andere lidstaten van de EU, staten behorende tot de EER of gelijkgestelde staten in aanmerking moeten worden genomen, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Il convient tout d’abord de préciser qu’il s’agit de laboratoires qui font des analyses relatives à la sécurité des sujets qui participent à l’essai clinique et non des laboratoires qui font des analyses relatives aux buts de recherche de l’essai. Il convient de préciser ceci dans le texte du projet d’arrêté.

Tout laboratoire établi en Belgique, de manière temporaire ou définitive doit être accrédité par BELAC. Cette accréditation est demandée afin que les services fournis par le laboratoire relèvent de la plus haute qualité; la compétence technique du laboratoire étant ainsi démontrée.

Pour ce qui concerne les laboratoires étrangers, il peut en effet être fait également référence aux laboratoires de biologie médicale ou d’étalonnage et d’essai transfrontaliers

agréés par un organisme national d'accréditation au sens du règlement (CE) n°765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil.

L'on se limite aux laboratoires transfrontaliers dans la mesure où les échantillons prélevés doivent être conservés de manière optimale et analysés dans des brefs délais. L'envoi des échantillons et leur analyse dans des pays plus éloignés ne garantirait probablement pas la rapidité de l'analyse."

Met de door de gemachtigde voorgestelde aanvulling kan worden ingestemd.

Die opmerking is van overeenkomstige toepassing voor de punten 1.8 en 3.2 van de bijlage.

14. In artikel 5, tweede lid, 10°, van het ontwerp wordt gewag gemaakt van "een kopie van elke toelating voor vervaardiging van geneesmiddelen van de apotheek waarmee het centrum van fase I samenwerkt of van het centrum van fase I en/of de toelating tot distributie van het centrum van fase I". Volgens de gemachtigde wordt daarmee bedoeld, enerzijds, de vergunning voor de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek als bedoeld in artikel 24 van de wet van 7 mei 2004 en, anderzijds, de vergunning voor groothandel als bedoeld in artikel 12^{ter} van de wet van 25 maart 1964 'op de geneesmiddelen'.

Dit kan beter worden gepreciseerd in de ontworpen bepaling. In de Nederlandse tekst moet overigens "vergunning" worden vermeld in plaats van "toelating".

15. Over de term "EurdrCTnummer", die wordt vermeld in artikel 5, tweede lid, 11°, van het ontwerp, verklaarde de gemachtigde het volgende:

"Le numéro Eudract est 'When registered, each trial is issued with a unique EudraCT number, which identifies the protocol and trial throughout its lifespan'. Voir https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/13_cp_and_guidance_eudract_april_04_en.pdf. Le numéro EudraCT est le numéro UE d'essai visé à l'article 81, §1^{er}, al. 3, du règlement 536/2014."

Indien het gaat om een code die enkel geldt onder de verordening, moet de ontworpen bepaling worden weggelaten, aangezien ze pas in de "tweede versie" aan bod kan komen.

16. In artikel 5, tweede lid, 12°, van het ontwerp moet worden verwezen naar de bepaling over de betrokken retributie in de wet van 20 juli 2006 (zie daarover ook opmerking 7).

Artikel 8

17. In artikel 8, eerste lid, van het ontwerp schrijve men "binnen negentig dagen volgend op de beslissing over de ontvankelijkheid van de aanvraag" in plaats van "binnen de negentig dagen volgend op de validatie van de aanvraag".

Artikel 14

18. In artikel 14, eerste lid, van het ontwerp wordt bepaald dat de minister bevoegd voor volksgezondheid of zijn afgevaardigde de accreditatie kan intrekken in geval van ernstige non-conformiteit met het te nemen besluit, die wordt vastgesteld door de inspectie. Uit artikel 26/1 van de wet van 7 mei 2004 moet evenwel worden afgeleid dat de accreditatie wordt ingetrokken indien blijkt dat niet aan de accreditatienormen is voldaan en niet dat dit slechts hoeft te gebeuren “in geval van ernstige non-conformiteit”. Men schrijve dan ook “De minister of zijn afgevaardigde trekt de accreditatie in wanneer het centrum van fase 1 niet voldoet aan hetgeen bepaald wordt in artikel 4”. Er zou wel kunnen worden voorzien in een voorafgaandelijke ingebrekestelling met een termijn om eventuele tekortkomingen te remediëren.

Artikelen 15 tot 22 en 23, § 2

19. Indien opmerking 6 wordt gevolgd, moeten de artikelen 15 tot 22 en 23, § 2, worden weggelaten (samen met het opschrift van het “tweede” hoofdstuk 6).

Artikel 23, § 1

20. Artikel 23, § 1, tweede lid, van het ontwerp lijkt overbodig, aangezien het niets toevoegt aan de inwerkingtreddingsbepaling in het eerste lid, en kan dus wellicht worden weggelaten. Dat is ook het geval indien de ontworpen bepaling bedoeld zou zijn als een uitvoering van artikel 37, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017, waarbij de Koning wordt gemachtigd om de datum te bepalen vanaf wanneer het accreditatiesysteem wordt toegepast, mede om de redenen uiteengezet in opmerking 6.

Bijlage

21. In de tabel in punt 3.5 van de bijlage wordt verwezen naar artikel 36 van de wet van 7 mei 2017, hetgeen niet kan in deze “eerste versie”. De gemachtigde gaf aan dat in de plaats van die verwijzing kan worden geschreven: “être un médecin ou praticien de l’art dentaire au sens de la loi relative à l’exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015”.

Met die aanpassing kan worden ingestemd.

22. In de punten 3.8.2.1, 3.8.2.1.1 en 3.8.2.1.2 van de bijlage wordt gewag gemaakt van “een gevorderde opleiding reanimatie”. De gemachtigde verklaarde dat daarmee het volgende wordt bedoeld:

“Docteur en médecine déjà titulaire d’un titre de niveau 2, porteur d’un titre professionnel de niveau 3 en soins intensifs, conformément à l’article 2 de l’arrêté royal du 25 novembre 1991 établissant la liste des titres professionnels particuliers réservés aux praticiens de l’art médical, en ce compris l’art dentaire.”

De betrokken bijzondere beroepsbekwaming kan beter uitdrukkelijk worden vermeld. Een verwijzing naar het koninklijk besluit van 25 november 1991 is niet vereist.

23. Sommige onderdelen van de bijlage (onder meer sommige bepalingen van de punten 6.6 en 6.7) zijn geschreven in een stijl die niet past voor een normatieve tekst. De formulering van de betrokken onderdelen moet worden aangepast zodat duidelijk is wat de verplichtingen zijn die ze inhouden.

24. In de Nederlandse tekst van punt 7.3 van de bijlage schrijve men “het onderzoekersdossier zoals bedoeld in artikel 2, 3°, van de wet van 7 mei 2004” in plaats van “de brochure voor de onderzoeker zoals bedoeld in artikel 2, 3° van de wet van 7 mei 2004”.

*

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. L'article 26/1, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine' dispose que des centres peuvent être accrédités pour la conduite d'essais dits de phase I¹ par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : l'AFMPS). En vertu de l'alinéa 2, le Roi fixe le système d'accréditation, indique les normes en vue de l'application de l'alinéa 1^{er} et fixe la date d'entrée en vigueur. L'article 30, § 9/1^{er}, de la même loi dispose que l'introduction d'une demande d'accréditation telle qu'elle est visée à l'article 26/1, alinéa 1^{er}, est soumise au paiement d'une redevance de 16.996 euros². L'article 26/1 n'a pas encore été mis en œuvre à ce jour.

Conformément à l'article 37, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 'relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain', des centres de phase I, à savoir des sites de recherche physiquement délimités où les essais de phase I sont réalisés³ peuvent être accrédités par l'AFMPS sans préjudice de l'article 50 du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 'relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE' (ci-après : le règlement)⁴. En vertu de l'article 37, alinéa 2, de cette loi, le Roi fixe le système d'accréditation, indique les normes en vue de l'application de cette disposition et détermine la date à partir de laquelle le système d'accréditation est appliqué. L'article 47, § 2, de la même loi dispose que l'introduction d'une demande d'accréditation telle qu'elle est prévue par l'article 37 est soumise au paiement à l'AFMPS d'une redevance de 16.996 euros. L'article 57 de la même loi abroge les articles 26/1 et 30, § 9/1^{er}, de la loi du 7 mai 2004. Les dispositions législatives précitées ne sont toutefois pas encore entrées en vigueur. La loi du 7 mai 2017 entrera en vigueur au plus tard à la date à laquelle le règlement sera applicable conformément à son article 99, deuxième alinéa⁵. Jusqu'à cette date, les essais qui

¹ Par « essai de phase I », on entend une « étude à objectifs non thérapeutiques, menée sur volontaires sains ou certains types de patients et couvrant un ou plusieurs des aspects suivants : évaluation initiale de la sécurité et tolérabilité, pharmacocinétique, pharmacodynamie, mesures initiales d'activité » (article 2, 12°, de la loi du 7 mai 2004).

² Les dispositions précitées ont été insérées dans la loi du 7 mai 2004 par les articles 78 et 79 de la loi-programme (I) du 26 décembre 2015, qui sont entrés en vigueur le 9 janvier 2016.

³ Voir l'article 3, 9°, de la loi du 7 mai 2017. La définition d'« essai de phase I » à l'article 3, 8°, de la loi est pour ainsi dire identique à la définition donnée dans la loi du 7 mai 2004.

⁴ L'article 50 du règlement, intitulé « Adéquation des sites d'essais cliniques », s'énonce comme suit : « Les installations sont appropriées pour la conduite de l'essai clinique prévu, conformément aux exigences du présent règlement ».

⁵ À savoir « à compter de six mois après la publication de la notice visée à l'article 82, paragraphe 3, [du règlement] » (informant que le portail et la base de données de l'Union contenant des informations relatives aux essais cliniques sont pleinement opérationnels). Selon le délégué, cette notice n'a pas encore été publiée et l'entrée en vigueur du règlement est attendue en 2020.

entreront dans le champ d'application du règlement et de la loi du 7 mai 2017 seront toujours régis par la loi du 7 mai 2004. Conformément au futur article 3, § 1^{er}, alinéa 3, de la loi du 7 mai 2004 ⁶, tel ne sera plus le cas dès que le règlement sera applicable et que la loi du 7 mai 2017 sera entrée en vigueur, sauf pendant une période transitoire pour certains cas ⁷.

Enfin, il est également question d'une « rétribution » de 17.000 euros pour une « [d]emande d'accréditation d'un Centre de phase I » au chapitre 17 du titre 1^{er} de l'annexe VII 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', insérée par la loi du 11 mars 2018 'relati[ve] au financement de l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé'.

3. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis a pour objet de mettre en œuvre tant l'article 26/1, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004 que l'article 37, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017.

Le chapitre 1^{er} du projet contient un certain nombre de définitions. Le chapitre 2 confirme que l'accréditation en tant que centre de phase I est volontaire (ce qui résulte déjà des dispositions législatives précitées) et dispose que l'accréditation est valable pour l'adresse et les locaux pour lesquels elle a été demandée et octroyée, et pour une durée de trois ans. L'accréditation peut être obtenue si les principes et lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques et les conditions d'accréditation fixées dans l'annexe du projet sont respectés. Le chapitre 3 porte sur la demande d'accréditation, l'examen de la recevabilité, l'examen de la demande et l'octroi de l'accréditation par le ministre qui a la santé publique dans ses attributions ou son délégué. Le chapitre 4 concerne la modification des données communiquées lors de la demande d'accréditation et le chapitre 5 le renouvellement de l'accréditation. Le chapitre 6 règle le retrait de l'accréditation.

Le « second » chapitre 6 ⁸ contient un certain nombre de dispositions modificatives concernant l'arrêté envisagé proprement dit et entrant en vigueur à la date de mise en application du règlement.

Le chapitre 7 contient des dispositions finales, à savoir des dispositions relatives à l'entrée en vigueur des articles 37 et 47, § 2, de la loi du 7 mai 2017 et de l'arrêté envisagé, ainsi qu'une disposition transitoire.

FONDEMENT JURIDIQUE

4. L'arrêté royal en projet pourra trouver un fondement juridique tant dans l'article 26/1, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004 que dans l'article 37, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017, dès que cette disposition sera mise ou sera entrée en vigueur ⁹.

⁶ Tel qu'il sera modifié par l'article 56 de la loi du 7 mai 2017.

⁷ La directive antérieure 2001/20/CE (et la loi du 7 mai 2004) restent d'application pendant une période transitoire pour les essais cliniques dont la demande d'autorisation est déposée avant la date d'entrée en vigueur du règlement en vertu de la directive et pour les essais cliniques dont la demande d'autorisation est déposée entre six et dix-huit mois à compter de cette date (voir l'article 98 du règlement).

⁸ Le projet contient deux chapitres 6.

Les problèmes résultant du fait que l'arrêté en projet tend à combiner deux versions d'un dispositif ayant chacun un fondement juridique approprié, seront examinés plus avant dans l'observation 6.

FORMALITÉS

5. Le délégué a déclaré que l'accord du ministre ayant le Budget dans ses attributions n'a pas été recueilli à propos de l'arrêté en projet pour le motif suivant :

« Le projet d'arrêté royal n'a pas été soumis à l'accord de la Ministre du budget. La Ministre du Budget avait déjà donné son accord sur la redevance de 17.000 euros prévue pour la demande d'accréditation d'un centre de phase I repris au Titre I, Chapitre 17, de l'annexe VII 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, introduite par la loi du 11 mars 2018 relatif au financement de l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Le projet d'arrêté royal n'a donc pas d'impact budgétaire dans la mesure où la redevance qui y est relative existe d'ores et déjà. (...) ».

Le montant de la rétribution due pour l'introduction d'une demande d'accréditation en tant que centre de phase I est effectivement déjà fixé au chapitre 17 du titre 1^{er} de l'annexe VII de la loi du 20 juillet 2006, insérée par la loi du 11 mars 2018, mais il n'en demeure pas moins que le dispositif en projet concerne d'autres aspects de l'accréditation en tant que centre de phase I, qui peuvent impliquer certains actes et, partant, également des dépenses pour l'autorité. Il ne peut en tout cas pas se déduire de l'« avis favorable » de l'Inspection des Finances du 12 mars 2018 que le dispositif en projet n'aurait pas d'incidence budgétaire. L'accord budgétaire doit dès lors encore être recueilli.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

6. Les auteurs du projet utilisent un procédé créatif mais hélas particulièrement peu transparent pour assurer dans un seul texte la transition entre deux régimes différents, à savoir en recourant à une « première version » (contenue dans les articles 2 à 14 et dans l'annexe du projet) relevant du régime de la loi du 7 mai 2004 (et de la directive 2001/20/CE¹⁰ que cette loi, notamment, transpose), qui sera ensuite modifiée par les articles 15 à 21 de l'arrêté envisagé dès l'entrée en vigueur du règlement, pour arriver à une « seconde version », relevant du règlement et de la loi du 7 mai 2017.

Même si sur le plan juridique et formel ce procédé n'est pas incorrect et s'il paraît à première vue présenter l'avantage de pouvoir mener toute l'opération à bien par l'adoption d'un

⁹ Conformément à l'article 62, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017, cette loi entre en vigueur à la date où le règlement est applicable conformément à l'article 99, deuxième alinéa, du règlement mais, conformément à l'alinéa 2 de la disposition législative précitée, le Roi peut fixer « pour des articles de la loi une date d'entrée en vigueur antérieure à celle mentionnée à l'alinéa 1^{er} ».

¹⁰ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 'concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain'.

seul arrêté royal, le Conseil d'État estime néanmoins préférable d'y renoncer. L'arrêté « auto-modificatif » en projet peut en effet prêter à confusion, entre autres parce qu'il combine deux fondements juridiques comportant chacun un régime différent, mais également parce que la « deuxième version » (sous le régime du règlement et de la loi du 7 mai 2017) résulte de dispositions modificatives, alors qu'elle sera quand même inscrite dans un texte portant la même date et le même intitulé que la « première version ».

Dans un souci de transparence de l'ordonnancement juridique, il est dès lors vivement conseillé de distraire du projet les articles 15 à 22 et 23, § 2, et, autrement dit, de limiter l'arrêté en projet à la « première version », dont le fondement juridique doit exclusivement être recherché dans l'article 26/1, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004.

On pourra ensuite élaborer un nouveau projet d'arrêté royal autonome comprenant la « deuxième version », dont le fondement juridique sera recherché dans l'article 37, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017¹¹⁻¹². Ce deuxième projet devrait de nouveau être soumis pour avis au Conseil d'État, afin de pouvoir en examiner la compatibilité avec le règlement et la loi du 7 mai 2017, ainsi que son articulation avec la loi du 7 mai 2004 sur le fondement d'un nouveau texte autonome plutôt que sur la base de dispositions modificatives dans le projet à l'examen.

Le Conseil d'État a dès lors limité l'examen du présent projet à la « première version » précitée.

7. Dès lors que la rétribution due pour introduire une demande d'accréditation comme centre de phase I est entre-temps réglée par le chapitre 17 du titre 1^{er} de l'annexe VII de la loi du 20 juillet 2006, tant l'article 30, § 9/1^{er}, de la loi du 7 mai 2004¹³ que l'article 47, § 2, de la loi du 7 mai 2017 peuvent être abrogés.

Le Conseil d'État suggère d'intégrer deux dispositions abrogatoires en ce sens dans l'avant-projet de loi 'portant des dispositions diverses en matière de santé' qui fera sous peu l'objet de l'avis 63.329/3. On pourrait également inscrire dans le chapitre 13 de cet avant-projet une disposition modificative visant à omettre la mention de la rétribution précitée dans le titre 1^{er}, qui concerne en effet les rétributions pour l'application de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments', et à l'intégrer dans un nouveau titre portant sur les rétributions pour l'application de la loi du 7 mai 2004 et la loi du 7 mai 2017.

8. Les articles 5, alinéa 1^{er}, 6, alinéa 1^{er}, et 12, alinéa 1^{er}, du projet mentionnent des formulaires dont le modèle est fixé par l'AFMPS et des modalités fixées par l'AFMPS pour l'introduction d'une demande. Interrogé sur le point de savoir si ces formulaires et ces modalités

¹¹ Cet arrêté devrait entrer en vigueur à la date d'application du règlement. Si une date d'entrée en vigueur antérieure est fixée, les articles 37, 56 et 57 de la loi du 7 mai 2017 devront en tout cas être mis en vigueur (le fondement juridique à cette fin étant apporté par l'article 62, § 1^{er}, alinéa 2, de cette loi).

¹² Cet arrêté devrait également abroger le premier arrêté envisagé, du moins dans l'hypothèse où il est établi qu'il n'y a pas de centres de phase I qui restent dans le champ d'application (limité) de la loi du 7 mai 2004.

¹³ Si l'article 57 de la loi du 7 mai 2017 prévoit certes déjà l'abrogation de cette disposition (entre autres), il n'en demeure pas moins que cette abrogation peut être réglée dès maintenant, en attendant l'entrée en vigueur de cet article 57.

contiennent uniquement des éléments résultant déjà du dispositif en projet, le délégué a répondu par l'affirmative :

« Les formulaires visés aux articles 5 et 12 ne contiendront rien d'autres que les éléments déterminés par l'arrêté royal. Les modalités de soumission de la demande sous forme électronique concernera le fait de remplir le formulaire en ligne sur le site de l'AFMPS ou de l'envoyer à telle ou telle adresse e-mail. Il s'agit de questions pratiques ».

Sous cette réserve, les délégations en projet accordées à l'AFMPS ne soulèvent pas d'objection.

9.1. Diverses dispositions du projet font état des « principes et lignes directrices » en matière de bonnes pratiques cliniques¹⁴. L'article 2 du projet fait en outre référence aux « bonnes pratiques cliniques visées à l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014 ». Dans ce dernier cas, la référence faite au règlement est quoi qu'il en soit erronée, dès lors que la « première version » précitée du présent projet concerne la loi du 7 mai 2004 et la directive 2001/20/CE.

L'article 1^{er}, paragraphe 3, de la directive 2001/20/CE habilite la Commission européenne à arrêter, réviser et publier « les principes relatifs aux bonnes pratiques cliniques et les règles détaillées conformes à ces principe ». Le délégué a déclaré que la directive 2005/28/CE¹⁵ a donné exécution à cette délégation. Cette directive a été transposée par diverses dispositions de l'arrêté royal du 30 juin 2004 'déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain'.

L'article 1^{er}, paragraphe 2, de la directive 2005/28/CE est cependant rédigé comme suit : « Lorsqu'ils appliquent les principes, les lignes directrices détaillées et les exigences visées au paragraphe 1, *les États membres tiennent compte* des modalités techniques de mise en œuvre prévues dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission dans 'La réglementation des médicaments dans l'Union européenne' » (italiques ajoutés). Le délégué a renvoyé à cet égard au volume 10 (« *Clinical trials guidelines* ») de « *The rules governing medicinal products in the European Union* », publiées sur le site internet de la Commission européenne (Eudralex)¹⁶, qui contient un certain nombre de documents de nature diverse¹⁷. Elle renvoie en outre à un document publié par l'Agence européenne des médicaments (EMA)¹⁸.

¹⁴ Voir les articles 4, 9, alinéa 1^{er}, et 10, alinéa 1^{er}, du projet.

¹⁵ Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 'fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments'.

¹⁶ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_fr

¹⁷ Le volume 10 contient également une série distincte de documents qui sont liés à l'application du règlement s'applique. À cet égard, il est par ailleurs encore mentionné ce qui suit : « *Although it is not mandatory, stakeholders are encouraged to take already into consideration a number of aspects that are outlined in the new or updated documents published in the page dedicated to the Clinical Trial Regulation and apply them to those clinical trials authorised under the Directive, to the extent possible and in compatibility with the legal framework of the Directive* ».

¹⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.

Dans la mesure où les dispositions en projet visent à faire référence aux éléments de la directive 2005/28/CE, qui ont été transposés par l'arrêté royal du 30 juin 2004, il y a lieu de viser les dispositions de cet arrêté.

Par contre, dans la mesure où il s'agit de viser les modalités techniques de mise en œuvre prévues dans les lignes directrices détaillées, dont il est fait état à l'article 1^{er}, paragraphe 2, de la directive 2005/28/CE, on peut considérer qu'elles ne sont pas conçues comme des normes juridiques formelles contraignantes, de sorte qu'il peut être admis qu'elles soient publiées par la Commission européenne sur son site internet et que les dispositions en projet fassent référence à cette publication. Il est toutefois conseillé que l'AFMPS en publie sur son site internet une version française, néerlandaise et allemande, à laquelle il peut alors également être fait référence¹⁹.

9.2. Le point 1.7 de l'annexe du projet fait état des « principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication ». Le délégué a déclaré qu'il s'agit ainsi de viser les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux, que le Roi doit fixer conformément à l'article 24, § 1^{er}, de la loi du 7 mai 2004²⁰. Ces principes et lignes directrices ont été fixés par l'arrêté royal du 18 mai 2006 'modifiant l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain', qui comporte une annexe avec les « Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain ». Malheureusement, ce dernier document n'a pas été formellement annexé à l'arrêté royal du 30 juin 2004²¹, ce à quoi il convient de remédier²² afin que, par souci de clarté, le point 1.7 de l'annexe du projet puisse viser cette annexe.

EXAMEN DU TEXTE

Préambule

10. Eu égard à ce qui a été exposé dans l'observation 4 et s'il est donné suite à l'observation 6, le premier alinéa du préambule peut viser plus précisément l'article 26/1, *alinéa 2*, de la loi du 7 mai 2004 et le deuxième alinéa du préambule doit être omis.

¹⁹ Voir au demeurant, l'article 31 de l'arrêté royal du 30 juin 2004, qui prescrit que « La Direction générale médicaments [de l'époque] rend les documents relatifs à l'adoption des principes de bonnes pratiques cliniques publi[cs] ».

²⁰ Voir à cet égard également, l'article 13, paragraphe 1, f), et paragraphe 2, de la directive 2005/28/CE.

²¹ Encore que dans la base de données « Juridat », l'annexe figure bien à la suite de l'arrêté royal du 30 juin 2004.

²² Par la voie d'une disposition finale supplémentaire à inscrire dans le présent projet, joignant formellement l'annexe de l'arrêté royal du 18 mai 2006 en tant qu'annexe à l'arrêté royal du 30 juin 2004.

Article 1^{er}

11. Pour le même motif, à l'article 1^{er} du projet, on omettra la définition de la loi du 7 mai 2017 figurant au point 2°.

Article 2

12. L'article 2 du projet énonce que « [l']accréditation des centres de phase I est volontaire et sans préjudice du respect des bonnes pratiques cliniques, visées à l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014 ».

Le caractère volontaire de cette accréditation découle déjà de l'article 26/1, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2004, qui dispose que les centres *peuvent* être accrédités pour la conduite d'essais de phase 1. Sauf si la référence aux bonnes pratiques cliniques (dont la formulation n'est en tout cas pas très heureuse – voir l'observation 9.1), visait une condition spécifique, qui devrait alors être explicitée, mieux vaudrait omettre la disposition en projet.

Article 5

13. Conformément à l'article 5, alinéa 2, 9°, du projet, la demande d'accréditation doit être accompagnée du certificat d'accréditation « délivré par BELAC, en application du Livre VIII, titre 2, du Code de droit économique ». Interrogé sur le point de savoir s'il n'y a pas lieu d'également viser les certificats d'accréditation qui doivent être pris en considération par les autorités des autres États membres de l'UE, des États faisant partie de l'EEE ou des États assimilés, le délégué a répondu ce qui suit :

« Il convient tout d'abord de préciser qu'il s'agit de laboratoires qui font des analyses relatives à la sécurité des sujets qui participent à l'essai clinique et non des laboratoires qui font des analyses relatives aux buts de recherche de l'essai. Il convient de préciser ceci dans le texte du projet d'arrêté.

Tout laboratoire établi en Belgique, de manière temporaire ou définitive doit être accrédité par BELAC. Cette accréditation est demandée afin que les services fournis par le laboratoire relèvent de la plus haute qualité; la compétence technique du laboratoire étant ainsi démontrée.

Pour ce qui concerne les laboratoires étrangers, il peut en effet être fait également référence aux laboratoires de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai transfrontaliers agréés par un organisme national d'accréditation au sens du règlement (CE) n°765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil.

L'on se limite aux laboratoires transfrontaliers dans la mesure où les échantillons prélevés doivent être conservés de manière optimale et analysés dans des brefs délais. L'envoi des échantillons et leur analyse dans des pays plus éloignés ne garantirait probablement pas la rapidité de l'analyse ».

On peut se rallier à l'ajout proposé par le délégué.

Cette observation est également applicable en ce qui concerne les points 1.8 et 3.2 de l'annexe.

14. À l'article 5, alinéa 2, 10°, du projet, il est fait état de « la copie de toute autorisation de fabrication de la pharmacie avec laquelle travaille le centre de phase I ou du centre de phase I et/ou l'autorisation de distribution du centre de phase I ». Selon le délégué, il s'agit ainsi, d'une part, de l'autorisation pour la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux, visée à l'article 24 de la loi du 7 mai 2004, et, d'autre part, de l'autorisation pour la distribution en gros de médicaments, visée à l'article 12ter de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments'.

Mieux vaudrait le préciser dans la disposition en projet. Dans le texte néerlandais, on mentionnera par ailleurs « vergunning » au lieu de « toelating ».

15. En ce qui concerne le terme « numéro EudraCT », qui est mentionné à l'article 5, alinéa 2, 11°, du projet, le délégué a déclaré ce qui suit :

« Le numéro Eudract est 'When registered, each trial is issued with a unique EudraCT number, which identifies the protocol and trial throughout its lifespan'. Voir https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/13_cp_and_guidance_eudract_april_04_en.pdf. Le numéro EudraCT est le numéro UE d'essai visé à l'article 81, §1er, al. 3, du règlement 536/2014 ».

S'il s'agit d'un code qui ne s'applique qu'en vertu du règlement, la disposition en projet doit être omise, dès lors qu'elle ne peut concerner que la « deuxième version ».

16. L'article 5, alinéa 2, 12°, du projet doit viser la disposition relative à la redevance concernée dans la loi du 20 juillet 2006 (voir également à ce sujet l'observation 7).

Article 8

17. À l'article 8, alinéa 1^{er}, du projet, on écrira « dans les nonante jours suivant la décision relative à la recevabilité de la demande » au lieu de « dans les nonante jours suivant la validation de la demande ».

Article 14

18. L'article 14, alinéa 1^{er}, du projet énonce que le ministre qui a la santé publique dans ses attributions ou son délégué peut retirer l'accréditation en cas de non-conformité majeure à l'arrêté envisagé, constatée par l'inspection. Il faut cependant déduire de l'article 26/1 de la loi du 7 mai 2004, que l'accréditation est retirée s'il s'avère qu'il n'est pas satisfait aux normes d'accréditation et non pas que ce retrait ne doit avoir lieu qu' « en cas de non-conformité majeure ». On écrira dès lors « Le ministre ou son délégué retire l'accréditation lorsque le centre de phase I ne satisfait pas aux prescriptions de l'article 4 ». On pourrait cependant instaurer une mise en demeure préalable prévoyant un délai pour remédier aux manquements éventuels.

Articles 15 à 22 et 23, § 2

19. S'il est donné suite à l'observation 6, les articles 15 à 22 et 23, § 2, seront omis (de même que l'intitulé du « deuxième » chapitre 6).

Article 23, § 1^{er}

20. L'article 23, § 1^{er}, alinéa 2, du projet paraît superflu, dès lors qu'il n'ajoute rien à la disposition d'entrée en vigueur de l'alinéa 1^{er}, et peut donc sans doute être omis. Il en va de même si la disposition en projet vise à donner exécution à l'article 37, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017, qui habilite le Roi à fixer la date à partir de laquelle le système d'accréditation est appliqué, notamment pour les motifs exposés à l'observation 6.

Annexe

21. Le tableau figurant au point 3.5 de l'annexe fait référence à l'article 36 de la loi du 7 mai 2017, ce qui n'est pas possible dans cette « première version ». Le délégué a indiqué que cette référence peut être remplacée par : « être un médecin ou praticien de l'art dentaire au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015 ».

On peut marquer son accord sur cette adaptation.

22. Les points 3.8.2.1, 3.8.2.1.1, et 3.8.2.1.2 de l'annexe font état de médecins « formés en réanimation avancée ». Le délégué a déclaré que ce terme vise ce qui suit :

« Docteur en médecine déjà titulaire d'un titre de niveau 2, porteur d'un titre professionnel de niveau 3 en soins intensifs, conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 25 novembre 1991 établissant la liste des titres professionnels particuliers réservés aux praticiens de l'art médical, en ce compris l'art dentaire ».

Il vaudrait mieux faire état explicitement de la compétence professionnelle particulière concernée. Il n'est pas requis de faire référence à l'arrêté royal du 25 novembre 1991.

23. Certaines parties de l'annexe (notamment certaines dispositions des points 6.6 et 6.7) sont rédigées dans un style qui ne s'accorde pas avec celui d'un texte normatif. La formulation des divisions concernées sera adaptée en sorte que l'on aperçoive clairement les obligations qu'elles comportent.

24. Dans le texte néerlandais du point 7.3 de l'annexe, on écrira « het onderzoekersdossier zoals bedoeld in artikel 2, 3°, van de wet van 7 mei 2004 » au lieu de « de brochure voor de onderzoeker zoals bedoeld in artikel 2, 3° van de wet van 7 mei 2004 ».

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Astrid TRUYENS

Jan SMETS