

63351/3.

ROYAUME DE BELGIQUE CONSEIL D'ETAT KONINKRIJK BELGIE

LEGISLATION

20-04-2018

RAAD VAN STATE

WETGEVING

AGENCE FEDERALE DES
MEDICAMENTS ET DES PRODUITS
DE SANTE

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR
GENEESMIDDELEN EN
GEZONDHEIDSPRODUCTEN

ARRETE ROYAL RELATIF À
L'ACCRÉDITATION DES CENTRES DE
PHASE I

KONINKLIJK BESLUIT BETREFFENDE
DE ACCREDITATIE VAN DE CENTRA
VAN FASE I

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 7 mai 2004 relative aux
expérimentations sur la personne humaine,
l'article 26/1, inséré par la loi du 26
décembre 2015 ;

Gelet op de wet van 7 mei 2004 inzake
experimenten op de menselijke persoon,
artikel 26/1, ingevoegd bij de wet van 26
december 2015;

Vu la loi du 7 mai 2017 relative aux essais
cliniques de médicaments à usage humain,
l'article 37 ;

Gelet op de wet van 7 mei 2017 betreffende
klinische proeven met geneesmiddelen voor
menselijk gebruik, artikel 37;

Vu l'avis de l'Inspecteur des finances, donné
le 12 mars 2017 ;

Gelet op het advies van het Inspecteur van
financiën, gegeven op 12 maart 2017;

Vu l'avis du Conseil d'Etat, donné le
[redacted], en application de l'article
84, §1^{er}, alinéa 1^{er}, 2^o, des lois sur le Conseil
d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

Gelet op het advies van de Raad van
State, gegeven op [redacted], met
toepassing van artikel 84, §1, eerste lid, 2^o,
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}. Définitions

Article 1^{er}. Pour l'application du présent arrêté, l'on entend par :

1° « loi du 7 mai 2004 » : la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ;

2° « loi du 7 mai 2017 » : la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain ;

3° « déviation critique » : conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des participants et/ou à la qualité et l'intégrité des données ;

4° « déviation majeure » : conditions, pratiques ou processus qui pourraient porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des participants et/ou à la qualité et l'intégrité des données ;

5° « déviation mineure » : conditions, pratiques ou processus dont on ne s'attend pas à ce qu'ils portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des participants et/ou à la qualité et l'intégrité des données.

Chapitre 2. Principe de l'accréditation

Art 2. 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.

Art. 3. L'accréditation est valable pour l'adresse et les locaux pour lesquels elle a été demandée et octroyée, et ce pour une durée de trois ans.

Hoofdstuk 1. Definities

Artikel 1. Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder:

1° “wet van 7 mei 2004”: de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon;

2° “wet van 7 mei 2017”: de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

3° “kritieke tekortkoming”: voorwaarden, praktijken of processen die een nadelige invloed hebben op de rechten, de veiligheid of het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de gegevens;

4° “belangrijke tekortkoming”: voorwaarden, praktijken of processen die een nadelige invloed kunnen hebben op de rechten, de veiligheid of het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de gegevens;

5° “overige tekortkoming”: voorwaarden, praktijken of processen waarvan niet verwacht wordt dat deze de rechten, de veiligheid of het welzijn van de proefpersonen en/of de kwaliteit en integriteit van de gegevens nadelig beïnvloeden.

Hoofdstuk 2. Principe van de accreditatie

Art 2. De 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.

Art. 3. De accreditatie geldt voor het adres en de lokalen waarvoor deze werd aangevraagd en toegekend en dit, voor een periode van drie jaar.

Art. 4. Un centre de phase I peut être accrédité s'il respecte les principes et lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques et les exigences reprises en annexe.

Art. 4. Een centrum van fase I kan worden geaccrediteerd indien het de voorschriften en regels inzake goede klinische praktijken en de in de bijlage opgenomen vereisten naleeft.

Chapitre 3. Demande d'accréditation

Hoofdstuk 3. Accreditatieaanvraag

Art. 5. Le centre de phase I introduit la demande d'accréditation par le biais d'un formulaire dont le modèle est fixé par l'AFMPS.

Art. 5. Het centrum van fase I dient de accreditatieaanvraag in door middel van een formulier waarvan het model door het FAGG is vastgelegd.

La demande visée à l'alinéa 1^{er} n'est recevable que si le formulaire est dûment complété et comprend l'ensemble des annexes suivantes :

De in het eerste lid bedoelde aanvraag is enkel ontvankelijk indien het formulier naar behoren is ingevuld en het geheel van de volgende bijlagen bevat:

1° le cas échéant, les statuts du centre de phase I;

1° desgevallend, de statuten van het centrum van fase I;

2° l'organigramme du personnel du centre de phase I;

2° het organogram van het personeel van het centrum van fase I;

3° les *curriculum vitae*, la preuve de la formation et base et continue des investigateurs principaux et des investigateurs, ainsi que leur description de fonction ;

3° de *curricula vitae*, het bewijs van basisvorming en continue training van de hoofdonderzoekers en onderzoekers, en de functiebeschrijvingen;

4° la description du système de qualité, éventuellement sous la forme d'un manuel de qualité, et la liste de procédures opérationnelles standard ;

4° een beschrijving van het kwaliteitssysteem, eventueel onder de vorm van een kwaliteitshandboek, en de lijst van standaard operationele procedures;

5° la description du système de collecte et de conservation des données ;

5° een beschrijving van het systeem om gegevens te verzamelen en te bewaren;

6° le plan des locaux du centre de phase I ;

6° het plan van de lokalen van het centrum van fase I;

7° la preuve de toute assurance couvrant les activités du centre de phase I ;

7° het bewijs van elke verzekering die de activiteiten van het centrum van fase I dekt;

8° le cas échéant la copie de tout contrat entre le centre de phase I et :

8° desgevallend, elk contract tussen het centrum en:

a) l'hôpital qui fournit l'assistance en cas d'urgence ;

b) la pharmacie ;

c) le laboratoire clinique;

a) het ziekenhuis dat ondersteuning verleent bij noodgevallen;

b) de apotheek;

c) het klinisch laboratorium;

9° le certificat d'accréditation du laboratoire du centre de phase I ou qui effectue les analyses pour le centre de phase I comme laboratoire de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai délivré par BELAC, en application du Livre VIII, titre 2, du Code de droit économique ;

9° het accreditatiecertificaat van het laboratorium van het centrum van fase I of dat voor het centrum van fase I de analyses uitvoert als beproevings- en kalibratielaboratorium of als medisch laboratorium uitgereikt door BELAC, in uitvoering van het Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht;

10° 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 ;

10° 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;

11° la liste des essais effectués pendant les trois années précédant la demande, précisant le numéro EudraCT, le titre du protocole de l'essai clinique, les médicaments expérimentaux ainsi que le type de participants inclus dans l'essai ;

11° de lijst van proeven die gedurende de drie jaar voorafgaand aan de aanvraag zijn uitgevoerd, met vermelding van het EudraCT nummer, de titel van het protocol van de klinische proef, de geneesmiddelen voor onderzoek evenals het type deelnemers die in de proef zijn opgenomen;

12° la preuve de paiement de la redevance visée à l'article 47, §2, de la loi du 7 mai 2017 ;

12° het bewijs van betaling van de heffing bedoeld in artikel 47, §2, van de wet van 7 mei 2017;

13° toute autre pièce que le centre de phase I juge utile aux fins de l'accréditation.

13° elk ander bewijsstuk dat het centrum van fase I nuttig acht om de accreditering te staven.

Art. 6. L'introduction de la demande se fait par lettre recommandée avec accusé de réception ou sous forme électronique, selon les modalités fixées par l'AFMPS.

Art. 6. De indiening van de aanvraag geschiedt per aangetekende brief met ontvangstbewijs of elektronisch, volgens de regels die zijn vastgesteld door het FAGG.

Si l'envoi se fait sous forme électronique, le formulaire doit au moins être revêtu d'une signature électronique avancée comme définie à l'article 3, 12., du règlement (UE) n° 910/2014 du Parlement Européen et du

Indien de indiening van de aanvraag elektronisch gebeurt dan moet het formulier ten minste ondertekend zijn met een geavanceerde elektronische handtekening, zoals gedefinieerd in artikel 3, 12., van de

Conseil du 23 juillet 2014 sur l'identification électronique et les services de confiance pour les transactions électroniques au sein du marché intérieur et abrogeant la directive 1999/93/CE.

verordening (EU) nr. 910/2014, 23 juli 2014 van het Europees Parlement en de Raad betreffende elektronische identificatie en vertrouwensdiensten voor elektronische transacties in de interne markt en tot intrekking van Richtlijn 1999/93/EG.

Art. 7. L'AFMPS indique au centre de phase I qui a introduit la demande d'accréditation si cette dernière est recevable dans un délai de dix jours à compter de l'introduction de la demande.

Art. 7. Het FAGG deelt binnen een termijn van tien dagen na indiening van de aanvraag aan het centrum van fase I dat de accreditatieaanvraag heeft ingediend, mee of deze ontvankelijk is.

Si l'AFMPS estime que la demande d'accréditation n'est pas complète, elle invite le centre de phase I à formuler ses observations sur sa demande ou à compléter le dossier de demande dans un délai maximal de quinze jours.

Indien het FAGG van oordeel is dat de accreditatieaanvraag onvolledig is, nodigt dit het centrum van fase I uit om zijn opmerkingen over de aanvraag te formuleren of om het aanvraagdossier binnen een termijn van maximum vijftien dagen te vervolledigen.

Dans un délai de dix jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'AFMPS fait savoir au centre de phase I si sa demande d'accréditation est recevable.

Binnen een termijn van tien dagen na ontvangst van de opmerkingen of van het aangevulde aanvraagdossier, deelt het FAGG aan het centrum van fase I mee of diens accreditatieaanvraag ontvankelijk is.

Si le centre de phase I ne formule pas d'observations ou ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé à l'alinéa 2, la demande est irrecevable.

Indien het centrum van fase I geen opmerkingen formuleert of het aanvraagdossier niet binnen de in het tweede lid bedoelde termijn aanvult, is de aanvraag onontvankelijk.

Art. 8. L'AFMPS s'assure que les renseignements fournis sont exacts. L'AFMPS peut, à cette fin, poser toute question au centre de phase I, et diligente une inspection dans les nonante jours suivant la validation de la demande.

Art. 8. Het FAGG vergewist zich ervan dat alle verstrekte inlichtingen correct zijn. Het FAGG kan daartoe elke vraag stellen aan het centrum van fase I, en gelast een inspectie binnen de negentig dagen volgend op de validatie van de aanvraag.

Le centre de phase I tient à disposition des inspecteurs tout document utile à l'instruction de la demande d'agrément.

Het centrum van fase I houdt elk document ter ondersteuning van de aanvraag tot accreditering, ter beschikking van de inspecteurs.

Art. 9. L'enquête sur l'exactitude des données fournies conformément à l'article 5

Art. 9. Het onderzoek omtrent de juistheid van de overeenkomstig artikel 5 verstrekte

et sur le respect des principes et lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques et des exigences reprises en annexe est effectuée par les membres du personnel de l'AFMPS visés à l'article 26 de la loi du 7 mai 2004.

Ces personnes peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le ministre ou par son délégué.

Le ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'alinéa 1^{er} de la direction de l'enquête.

Art. 10. La personne visée à l'article 9, al. 1^{er} rédige un rapport initial comprenant des conclusions motivées sur base de cette enquête quant à l'exactitude des données fournies conformément à l'article 5 et au respect des principes et lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques et des exigences reprises en annexe. Elle communique ce rapport initial au centre de phase I dans les quarante-cinq jours à compter du dernier jour de l'inspection.

Le centre de phase I dispose de six mois à dater de la réception du rapport initial afin de présenter ses observations ou d'indiquer qu'il n'en a pas et, le cas échéant, de remédier à toute déviation critique ou majeure constatée et de le démontrer. Dans ce dernier cas, le centre de phase I communique dès que possible à la personne visée à l'article 9, al. 1^{er} un plan d'actions correctives et préventives. La vérification de la remédiation à toute déviation critique ou majeure peut entraîner une réinspection.

La personne visée à l'article 9, al. 1^{er} communique un rapport final au ministre ou à son délégué, selon le cas, dans les dix jours de la réception des observations, de la démonstration de la remédiation à toute déviation critique ou majeure, de la réinspection ou de la fin du délai de six mois

inlichtingen alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken en de in de bijlage opgenomen vereisten wordt uitgevoerd door de personeelsleden van het FAGG bedoeld in artikel 26 van de wet van 7 mei 2004.

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

De minister of zijn afgevaardigde belast één van de in het eerste lid bedoelde personen met de leiding van het onderzoek.

Art. 10. De in artikel 9, eerste lid, bedoelde persoon stelt een initieel verslag op met met redenen omklede conclusies op basis van dat onderzoek met betrekking tot de juistheid van de overeenkomstig artikel 5 verstrekte inlichtingen en de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken en de in de bijlage opgenomen vereisten. Hij deelt het initiële verslag binnen vijfenveertig dagen te rekenen vanaf de laatste inspectiedag mee aan het centrum van fase I.

Het centrum van fase I beschikt over een termijn van zes maanden, te rekenen vanaf de ontvangst van het initiële verslag, om zijn opmerkingen kenbaar te maken of om aan te geven dat er geen opmerkingen zijn en, desgevallend, om elke kritieke of belangrijke tekortkoming te verhelpen en dit aan te tonen. In dit laatste geval stelt het centrum van fase I de in artikel 9, eerste lid, bedoelde persoon zo spoedig mogelijk in kennis van een correctief en preventief actieplan. De verificatie van de rechtzetting van een kritieke of belangrijke tekortkoming kan leiden tot een nieuwe inspectie.

De in artikel 9, eerste lid, bedoelde persoon deelt een eindverslag mee aan de minister of zijn afgevaardigde, naar gelang het geval, binnen tien dagen na ontvangst van de opmerkingen, na het aantonen van de rechtzetting van elke kritieke of belangrijke tekortkoming, na herinspectie of na afloop

visé à l'alinéa 2 en l'absence de réponse du centre de phase I ou de remédiation à toute déviation critique ou majeure.

Le rapport visé à l'alinéa 3 est positif lorsque seules des déviations mineures ont été constatées ou que le centre de phase I a correctement remédié à toute déviation critique ou majeure constatée. Il est négatif lorsque le centre de phase I n'a pas correctement remédié à toute déviation critique ou majeure constatée dans le délai de six mois visé à l'alinéa 2.

Art. 11. Le ministre ou son délégué accorde le certificat d'accréditation dans les dix jours de la réception du rapport d'inspection positif qui lui est communiqué conformément à l'article 10, al. 3.

Le ministre ou son délégué refuse le certificat d'accréditation dans les dix jours de la réception du rapport d'inspection négatif qui lui est communiqué conformément à l'article 10, al. 3.

Chapitre 4. Modification des données communiquées lors de la demande d'accréditation

Art. 12. Le centre de phase I notifie toute modification aux données communiquées lors de demande d'agrément susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité, les droits et le bien-être des participants aux essais cliniques ou sur la qualité du travail du centre de phase I, pouvant impacter la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, via le formulaire ou ses annexes visés à l'article 5 à l'AFMPS, par le biais du formulaire établi par elle, dans les quinze jours suivant la modification.

van de in het tweede lid bedoelde termijn van zes maanden, bij uitblijven van een antwoord van het centrum van fase I of bij uitblijven van rechtzetting van elke kritieke of belangrijke tekortkoming.

Het in het derde lid bedoelde verslag is positief wanneer slechts overige tekortkomingen zijn vastgesteld of wanneer het centrum van fase I elke kritieke of belangrijke tekortkoming correct heeft verholpen. Het verslag is negatief wanneer het centrum van fase I niet elke kritieke of belangrijke tekortkoming binnen de in het tweede lid bedoelde termijn van zes maanden heeft verholpen.

Art. 11. De minister of zijn afgevaardigde verleent het accreditatiecertificaat binnen tien dagen te rekenen vanaf de ontvangst van het positieve inspectieverslag dat hem overeenkomstig artikel 10, derde lid, wordt meegedeeld.

De minister of zijn afgevaardigde weigert het accreditatiecertificaat binnen tien dagen te rekenen vanaf de ontvangst van het negatieve inspectieverslag dat hem overeenkomstig artikel 10, derde lid, wordt meegedeeld.

Hoofdstuk 4. Wijziging van de gegevens ingediend tijdens de aanvraag tot accreditatie

Art. 12. Het centrum voor fase I deelt elke wijziging van de gegevens, zoals ingediend tijdens de aanvraag tot accreditatie door middel van het formulier of de bijlagen vermeld in artikel 5, die een belangrijke invloed kan hebben op de veiligheid, de rechten en het welzijn van de deelnemers aan een klinische proef of op de kwaliteit van het werk van het centrum van fase I met betrekking tot de betrouwbaarheid of de robuustheid van de gegevens bekomen tijdens de klinische proef mee aan het FAGG, door middel van het formulier

vastgesteld door het FAGG binnen vijftien dagen na de wijziging.

L'AFMPS peut, à la suite de cette notification, poser toute question au centre de phase I, et, le cas échéant, diligenter une inspection.

Het FAGG kan, na deze kennisgeving, elke vraag stellen aan het centrum van fase I, en, indien nodig, een inspectie gelasten.

Chapitre 5. Renouvellement de l'accréditation

Hoofdstuk 5. Hernieuwing van de accreditatie

Art. 13. Le centre de phase I qui souhaite voir son accréditation renouvelée introduit la demande visée à l'article 5 au moins six mois avant l'échéance de son accréditation actuelle.

Art. 13. Het centrum van fase I dat zijn accreditatie wenst te hernieuwen, dient de in artikel 5 bedoelde aanvraag uiterlijk zes maanden voor het verstrijken van zijn huidige accreditatie in.

Chapitre 6. Retrait de l'accréditation

Hoofdstuk 6. Intrekking van de accreditatie

Art. 14. Le ministre ou son délégué peut retirer l'accréditation d'un centre de phase I en cas de non-conformité majeure au présent arrêté royal constatée par l'inspection.

Art. 14. De minister of zijn afgevaardigde kan de accreditatie van een centrum van fase I intrekken in geval van ernstige non-conformiteit met dit koninklijk besluit, vastgesteld door de inspectie.

Le ministre ou son délégué informe le centre de phase I de son intention motivée de retirer l'accréditation et lui demande de transmettre un mémoire contenant les arguments que le centre de phase I peut faire valoir, ainsi que, le cas échéant, un plan d'actions correctives et préventives, dans un délai de quinze jours.

De minister of zijn afgevaardigde stelt het centrum van fase I in kennis van zijn met redenen omklede intentie om de accreditatie in te trekken en verzoekt het centrum om binnen een termijn van vijftien dagen een memorie te bezorgen met de argumenten die het centrum van fase I kan doen gelden evenals, desgevallend, een plan met corrigerende en preventieve maatregelen.

Le ministre ou son délégué prend la décision de retirer ou non l'accréditation du centre de phase I dans un délai de quinze jours suivant la réception du mémoire ou la date ultime de remise du mémoire, en l'absence de remise de celui-ci dans le délai prévu à l'alinéa 2.

De minister of zijn afgevaardigde beslist om de accreditatie van het centrum van fase I al dan niet in te trekken binnen een termijn van vijftien dagen na ontvangst van het memorie of de uiterste datum van indiening van het memorandum, indien dit niet werd ingediend binnen de in het tweede lid bedoelde termijn.

Chapitre 6. Dispositions modificatives

Art. 15. Dans l'article 9, alinéa 1^{er}, du présent arrêté, les mots « 26 de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « 42, §1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 ».

Art. 16. Dans le 1.3. de l'annexe du présent arrêté, les mots « 29 de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « 47 du règlement (UE) n° 536/2014 ».

Art. 17. Dans le 1.4. de l'annexe du présent arrêté, les mots « 24 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 » sont remplacés par les mots « 58 du règlement (UE) n° 536/2014 et des lignes directrices internationales détaillées de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques visées à l'article 47 du même règlement ».

Art. 18. Au 1.7. de l'annexe du présent arrêté, les mots « à l'article 24, §1^{er}, de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « aux articles 61 du règlement (UE) n° 536/2014 et 38 de la loi du 7 mai 2017 ».

Art. 19. Dans le 4.1. de l'annexe du présent arrêté, les mots « comité d'éthique avec agrément complet, au sens de l'article 2, 4°, alinéa 2, premier tiret, de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « un Comité d'éthique agréé pour l'évaluation des essais de phase I, au sens de l'article 6, §5, al. 2, de la loi du 7 mai 2017 ».

Hoofdstuk 6. Wijzigingsbepalingen

Art. 15. In artikel 9, eerste lid, van dit besluit worden de woorden "26 van de wet van 7 mei 2004" vervangen door de woorden "42, §1, van de wet van 7 mei 2017".

Art. 16. In de bepaling onder 1.3. van de bijlage van dit besluit, worden de woorden "29 van de wet van 7 mei 2004" vervangen door de woorden "47 van de verordening (EU) nr. 536/2014".

Art. 17. In de bepalingen onder 1.4. van de bijlage van dit besluit, worden de woorden "24 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" vervangen door de woorden "58 van de verordening (EU) nr. 536/2014 en de kwaliteitsnormen en de richtsnoeren van de ICH inzake goede klinische praktijken bedoeld in artikel 47 van dezelfde verordening."

Art. 18. In de bepaling onder 1.7. van de bijlage van dit besluit worden de woorden "het artikel 24, §1, van de wet van 7 mei 2004" worden vervangen door de woorden "artikelen 61 van de verordening (EU) nr. 536/2014 en 38 van de wet van 7 mei 2017".

Art. 19. In de bepalingen onder 4.1. van de bijlage van dit besluit, worden de woorden "volledig erkend ethisch comité in de zin van artikel 2, 4°, tweede lid, eerste streepje, van de wet van 7 mei 2004" vervangen door de woorden "een Ethische comité erkend voor de beoordeling van klinische proeven van fase I, in de zin van artikel 6, §5, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017".

Art. 20. Dans le 5.1. de l'annexe du présent arrêté, les mots « 27 de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « 41 du règlement (UE) n° 536/2014 ».

Art. 20. In de bepalingen onder 5.1. van de bijlage van het onderhavig besluit, worden de woorden “27 van de wet van 7 mei 2004” vervangen door de woorden “41 van de verordening (EU) nr. 536/2014”.

Art. 21. Dans le 7.3. de l'annexe du présent arrêté, les mots « 2, 3°, de la loi du 7 mai 2004 » sont remplacés par les mots « 2, §2, 23., du règlement (UE) n° 536/2014 ».

Art. 21. In de bepalingen onder 7.3. van de bijlage van het onderhavig besluit, worden de woorden “ 2, 3°, van de wet van 7 mei 2004” vervangen door de woorden “2, §2, 23., van de verordening (EU) nr. 536/2014”.

Chapitre 7. Dispositions finales

Hoofdstuk 7. Slotbepalingen

Art. 22. Les articles 37 et 47, §2, de la loi du 7 mai 2017 entrent en vigueur le premier jour du mois qui suit l'expiration d'un délai de dix jours prenant cours le jour suivant la publication du présent arrêté au Moniteur belge.

Art. 22. De artikelen 37 en 47, §2, van de wet van 7 mei 2017 treden in werking op de eerste dag van de maand na afloop van een termijn van tien dagen te rekenen vanaf de dag volgend op de bekendmaking van dit besluit in het Belgisch Staatsblad.

Art. 23, §1^{er}. Le présent arrêté entre en vigueur le premier jour du mois qui suit l'expiration d'un délai de dix jours prenant cours le jour suivant sa publication au Moniteur belge.

Art. 23, §1. Dit besluit treedt in werking op de eerste dag van de maand na afloop van een termijn van tien dagen te rekenen vanaf de dag volgend op de bekendmaking ervan in het Belgisch Staatsblad.

Le système d'accréditation est appliqué à partir de cette date.

Het accreditatiesysteem wordt toegepast vanaf die datum.

§2. Par dérogation au paragraphe 1^{er}, le chapitre 6 entre en vigueur à la date où le règlement (UE) n° 536/2014 est applicable conformément à l'article 99, deuxième alinéa, du règlement.

§2. In afwijking van de eerste paragraaf, treedt hoofdstuk 6 in werking op de datum waarop de verordening (EU) nr. 536/2014 van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede lid, van de verordening.

Par dérogation à l'alinéa 1^{er}, l'article 9 et les points 1.3., 1.4., 1.7., 5.1. et 7.3. continuent à s'appliquer dans leurs versions antérieures aux modifications prévues au chapitre 6 aux essais cliniques qui bénéficient des dispositions transitoires visées à l'article 98 du règlement (UE) n° 536/2014.

In afwijking van het eerste lid blijven artikel 9 en de punten 1.3, 1.4, 1.7. , 5.1 en 7.3, in hun versies voorafgaand aan de wijzigingen bedoeld in hoofdstuk 6, van toepassing op klinische proeven waarvoor de overgangsbepalingen van artikel 98 van verordening (EU) nr. 536/2014 gelden.

Art. 24. Le ministre qui a la Santé publique dans ses compétence est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Art. 24. De minister bevoegd voor Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

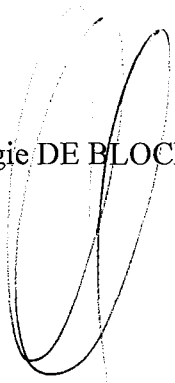
Donné à

Gegeven te

Par le Roi :
La Ministre de la Santé publique,

Van Koningswege:
De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK



Bijlage. Voorwaarden voor de accreditatie van een centrum van fase I

Hoofdstuk 1. Algemene criteria

- 1.1. Het centrum van fase I moet beschikken over de nodige faciliteiten die toelaten om klinische proeven in alle veiligheid uit te voeren en over voldoende aantallen gekwalificeerd personeel om ervoor te zorgen dat de klinische proef in optimale omstandigheden wordt uitgevoerd en opgevolgd en dat proefpersonen in optimale omstandigheden worden behandeld en gemonitord.
- 1.2. Het centrum van fase I moet de noodzakelijke maatregelen nemen om de evolutie van de kennis, de praktijk en de regelgeving betreffende de uitvoering van klinische proeven en betreffende de zorg over de proefpersonen op te volgen.
- 1.3. De activiteiten van het centrum van fase I moeten gedekt zijn door een verzekering die alle schade dekt die de proefpersonen in het centrum kan overkomen, ongeacht of dit rechtstreeks of onrechtstreeks het gevolg is van deze activiteiten, en onverminderd de toepassing van artikel 29 van de wet van 7 mei 2004.
- 1.4. Het centrum van fase I moet een archiveringssysteem ter beschikking hebben dat toelaat om documenten te bewaren die verband houden met klinische proeven die worden uitgevoerd in het centrum, in overeenstemming met artikel 20 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.
- 1.5. Er moet een systeem voor kwaliteitscontrole operationeel zijn.
- 1.6. Voor elke activiteit van het centrum van fase I en voor elk aspect ervan moeten schriftelijke procedures aanwezig zijn. De schriftelijke procedures moeten in overeenstemming zijn met de geldende regelgeving, en in het bijzonder voor de aspecten die een rechtstreekse impact hebben op de voorwaarden voor accreditatie. Voor elke schriftelijke procedure moet een geldigheidsduur vastgelegd worden; deze laatste moet uiterlijk op de vervaldag herbevestigd of herzien worden.
- 1.7. Het centrum van fase I of, indien van toepassing, de apotheek van het ziekenhuis waarvan het juridisch deel uitmaakt, respecteert de principes en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken en is in het bezit van een vergunning voor de vervaardiging voor de uitgevoerde bewerkingen, in overeenstemming met artikel 24, § 1, van de wet van 7 mei 2004. Indien van toepassing bezit het centrum ook een vergunning voor de distributie van geneesmiddelen, in overeenstemming met artikel 12ter van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen.
- 1.8. Alle analyses van parameters die betrekking hebben op de veiligheid moeten worden uitgevoerd door een medisch laboratorium of een beproevings- en kalibratielaboratorium dat geaccrediteerd is door BELAC overeenkomstig Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht. Indien het geaccrediteerde laboratorium niet gevestigd is in het centrum

van fase I, moet het centrum de procedures voor de verwerking en de distributie van de afgenomen monsters , evenals de procedures voor de uitwisseling van de analyseresultaten en de procedures inzake vertrouwelijkheid beschrijven.

Hoofdstuk 2. Voorwaarden met betrekking tot het centrum van fase I en zijn uitrusting

- 2.1. Om de veiligheid van de proefpersonen te verzekeren, moeten de toegangen, zowel in- als uitgangen, gecontroleerd worden en beperkt zijn tot bevoegde personen.
- 2.2. Het centrum van fase I moet in elk lokaal dat toegankelijk is voor de proefpersonen, inclusief douches en toiletten, en bij elk bed een alarmknop voorzien waarmee het personeel kan worden opgeroepen en die kan worden geactiveerd indien nodig. Deze oproepsystemen moeten regelmatig getest worden en de testen moeten gedocumenteerd worden. De lokalen die niet toegankelijk zijn voor de proefpersonen moeten bovendien afgesloten worden om het betreden ervan onmogelijk te maken.
- 2.3. In geval van nood moet het personeel de toiletten, badkamers of eventuele andere lokalen waar de proefpersonen zich zouden kunnen bevinden, van buitenaf kunnen openen.
- 2.4. In elk lokaal dat toegankelijk is voor de deelnemers moet het centrum van fase I een noodknop voorzien om de wachtdienst van het centrum op te roepen die, indien nodig, een extern noodteam kan oproepen. Deze noodoproepsystemen moeten regelmatig getest worden en de testen moeten gedocumenteerd worden.
- 2.5. Alle gebruikte medische hulpmiddelen in het centrum van fase I, zoals medisch of laboratorium materiaal en meetapparatuur, moeten voorzien zijn van een CE-markering conform artikel 3, §4, van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 met betrekking tot medische hulpmiddelen en artikel 4, §1, van het koninklijk besluit van 14 november 2001 met betrekking tot medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek. Indien van toepassing moet er een onderhoudscontract bestaan, en de kalibratie, diensten en onderhoudsbeurten moeten naar behoren gedocumenteerd worden.
- 2.6. De goede werking van alle essentiële uitrusting om de veiligheid van de proefpersonen en de kwaliteit van de bekomen gegevens te garanderen, moet gewaarborgd worden en, indien van toepassing, moeten de onderhoudscontracten voor deze uitrusting beschikbaar zijn.
- 2.7. Het materiaal voor de opslag van afgenomen monsters (koelkasten, diepvriezers) moet regelmatig nagezien worden met behulp van geijkt materiaal om een optimale bewaring van de monsters te verzekeren.

Hoofdstuk 3. Voorwaarden met betrekking tot het personeel

- 3.1. Het centrum van fase I moet voldoende medisch, verpleegkundig en, indien van toepassing, laboratoriumpersoneel ter beschikking hebben dat voldoende kwalificaties en ervaring heeft om de klinische proef uit te voeren en op te volgen en om proefpersonen te behandelen en monitoren, inclusief noodgevallen zowel overdag als 's nachts. Het noodzakelijke aantal personeelsleden aanwezig in het centrum wordt vastgesteld op basis van een risicoanalyse en kan variëren in functie van de klinische proeven en/of het stadium van de klinische proef. Deze personeelsbehoeften moeten naar behoren gedocumenteerd worden.
- 3.2. Indien het centrum van fase I een eigen apotheek heeft of een medisch laboratorium of een beproevings- en kalibratielaboratorium geaccrediteerd door BELAC overeenkomstig Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht, moet voldoende bijkomend gekwalificeerd personeel beschikbaar zijn.
- 3.3. De kwalificatie van alle personeelsleden, vast of tijdelijk, tewerkgesteld in het centrum van fase I moet gedocumenteerd worden en de cv's moeten up-to-date zijn. Elk personeelslid, vast of tijdelijk, moet zijn kennis van de schriftelijke procedures die hem aanbelangen, alsook zijn opleiding, zijn bijscholing en zijn ervaring kunnen staven.
- 3.4. De hoofdonderzoekers moeten beschikken over relevante diploma's en een relevante vorming en klinische ervaring hebben, onder andere in het uitvoeren van klinische proeven van fase I. De documentatie om aan te tonen dat de artsen in staat zijn om te fungeren als hoofdonderzoeker moet aanwezig zijn, bijvoorbeeld in de functiebeschrijving, en moet gebaseerd zijn op het cv en de bewijzen van relevante vorming en ervaring, zoals bedoeld in de tabel onder punt 3.5.
- 3.5. De onderstaande tabel geeft de kwalificaties, ervaring en vorming weer die verwacht worden van het hoofd van de onderzoekers en van de verpleegkundigen die betrokken zijn bij het uitvoeren van klinische proeven.

	Artsen-/Tandartsen- onderzoekers	Verpleegkundigen
Vorming	Overeenstemmend met de vereisten van artikel 36 van de wet van 7 mei 2017	<i>Erkend diploma in de EU</i>
Ervaring	<i>De hoofdonderzoeker heeft deelgenomen als onderzoeker of als hoofdonderzoeker aan klinische proeven van fase I die relevant zijn met betrekking tot de geplande klinische proef gedurende de laatste 5 jaar, waarvan minstens 5 klinische proeven van fase I gedurende de laatste 2 jaar. Voor klinische proeven van fase I met patiënten die lijden aan</i>	<i>Relevante ervaring op het gebied van klinische proeven van fase I of op een spoeddienst en/of een dienst voor intensieve zorgen, of andere ervaring waarvan de relevantie moet worden aangetoond, of, indien er geen relevante ervaring is, moet er een opleidingsplan voorzien worden.</i>

	<i>weesziekten, is een gedocumenteerde ervaring in de behandeling van deze ziekten gedurende de 5 laatste jaren voldoende.</i>	
<i>Bijscholing</i>	<p><i>1° regelmatige vorming in de klinische farmacologie; of</i></p> <p><i>2° ervaring in de vroege fase van de ontwikkeling van geneesmiddelen; of</i></p> <p><i>3° praktijkervaring op het gebied van de uitvoering van klinische proeven in de vroege ontwikkelingsfase.</i></p> <p><i>Bepaalde opleidingen die vereist worden om in het centrum van fase I te werken, moeten geïdentificeerd worden en documentatie van het volgen ervan moet beschikbaar zijn. Dit omvat, afhankelijk van het geval, een opleiding in de basisreanimatie of reanimatie voor gevorderden.</i></p>	<p><i>Regelmatige vorming betreffende de ontwikkeling van geneesmiddelen in vroege fase of praktijkervaring op het gebied van de uitvoering van klinische proeven in de vroege fase ontwikkeling.</i></p> <p><i>Bepaalde opleidingen die vereist worden om in het centrum van fase I te werken, moeten geïdentificeerd worden en documentatie van het volgen ervan moet beschikbaar zijn.</i></p>

3.6. Het medisch personeel en het personeel dat instaat voor de observatie van de proefpersonen moet in het centrum van fase I regelmatig deelnemen aan oefeningen in het beheersen van noodgevallen. Deze oefeningen moeten gedocumenteerd worden. Het personeel dat in contact komt met de proefpersonen moet minstens één keer per jaar aan een oefening deelnemen.

3.7. De aanwezigheid van ervaren personeel dat een aangepaste opleiding genoten heeft, moet gedocumenteerd worden op de dagen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek. Ten minste één personeelslid met een opleiding in basisreanimatie en in het gebruik van een defibrillator moet te allen tijde aanwezig zijn wanneer proefpersonen in het centrum van fase I verblijven.

3.8. Reanimatie

3.8.1. Er kan een reanimatieteam ter plaatse zijn binnen de acht minuten die volgen op een oproep

3.8.1.1. Hoewel een reanimatieteam ter plaatse kan zijn binnen de acht minuten die volgen op een oproep, dienen er artsen die minstens een opleiding basisreanimatie hebben gevolgd en die ervaring hebben met de behandeling van medische urgenties ter plaatse te zijn bij de toediening van een geneesmiddel voor onderzoek en achteraf gedurende een bepaalde periode die niet minder dan 30 minuten na elke toediening van het geneesmiddel voor onderzoek bedraagt. Deze periode na toediening kan gebaseerd zijn op gegevens uit het protocol, de brochure voor de onderzoeker, het dossier van het geneesmiddel voor onderzoek

of op basis van een risico-evaluatie ter plaatse ; zij houdt rekening met het verwachte farmacokinetische halfwaardetijden/of de verwachte farmacologische werkingsduur van het geneesmiddel voor onderzoek. Het centrum van fase I moet deze factoren voor iedere klinische proef in overweging nemen en nagaan of de opdrachtgever voldoende informatie dienaangaande heeft verstrekt.

3.8.1.2. Voor de artsen vermeld in punt 3.8.1.1. dient het bewijs geleverd van een opleiding in reanimatie, ten minste een basisreanimatie en ten minste elke twee jaar. De certificaten voor basisreanimatie, of hoger, dienen elke vijf jaar hernieuwd te worden. Artsen en personeelsleden die in contact komen met de proefpersonen moeten minimaal een opleiding basisreanimatie met gebruik van een defibrillator hebben genoten en de geneesmiddelen en het materieel aanwezig in de crashkar, of een ander mobiel equivalent van het centrum van fase I kennen en kunnen gebruiken. Voor de andere personeelsleden is dit optioneel.

3.8.2 Er kan geen reanimatieteam ter plaatse zijn binnen de acht minuten die volgen op een oproep

3.8.2.1 Artsen die een gevorderde opleiding reanimatie hebben gevolgd moeten ter plaatse zijn bij de toediening van een geneesmiddel voor onderzoek en achteraf gedurende een bepaalde periode die niet minder dan 30 minuten bedraagt. Deze periode na toediening kan vastgelegd worden volgens dezelfde principes als hierboven beschreven. Behalve theoretische kennis moeten de artsen in dit geval relevante en recente ervaring hebben met de behandeling van medische urgenties. De centra van fase I kunnen dit op verschillende manieren bewerkstelligen, bijvoorbeeld:

3.8.2.1.1 De artsen verbonden aan het centrum van fase I kunnen een gevorderde opleiding reanimatie gevolgd hebben en regelmatig deelnemen in een rotatieschema van een reanimatieteam van een ziekenhuis om hun ervaring met medische urgenties op peil te houden.

3.8.2.1.2 Artsen met een geschikte vorming en een dagelijkse ervaring in de urgentiegeneskunde kunnen op contractuele basis aanwezig zijn in het centrum van fase I op de dagen van toediening van een geneesmiddel voor onderzoek. Buiten een gevorderde opleiding reanimatie moeten deze artsen een opleiding over goede klinische praktijken en over de procedures binnen het centrum gekregen hebben en dienen ze op de hoogte te zijn van het protocol van de klinische proef. Deze artsen onder contract worden niet geacht de hoofdonderzoeker te zijn. De bepalingen in geval van schade veroorzaakt door de opdrachtgever en/of het centrum van fase I dienen ook op deze artsen onder contract van toepassing te zijn.

3.8.3 Als het pediatrische klinische proeven betreft, dienen de artsen een equivalente opleiding in pediatrische reanimatie gevolgd te hebben. Wanneer de artsen verbonden aan het centrum voor fase I de medische urgenties behandelen, moeten ze een geschikte vorming en recente ervaring kunnen aantonen. Er moet een procedure worden vastgelegd die een continue opvolging van de competenties in dit domein mogelijk maakt. Deze procedure kan gebaseerd zijn op een peer review, een audit of gelijkaardige middelen. De continue evaluatie moet gedocumenteerd worden en ondertekend zijn door de evaluatoren. Bewijs van regelmatige ervaring met medische urgenties moet bewaard worden om aan te tonen dat de artsen ervaren en competent blijven om pediatrische urgenties op te lossen.

3.8.4. Het medisch personeel moet in staat zijn om een basisreanimatie (controle van de luchtwegen en ademhaling, cardiopulmonaire reanimatie, gebruik van een defibrillator) uit te voeren en een anafylactische shock of een ernstige allergische reactie op te vangen.

Hoofdstuk 4. Voorwaarden met betrekking tot de identificatie van gezonde kandidaat-vrijwilligers

- 4.1. Alle materiaal of middelen gebruikt voor informatie- en rekruteringscampagnes van gezonde vrijwilligers buiten elke klinische proef moet voorafgaand door een volledig erkend ethisch comité worden goedgekeurd in de zin van artikel 2, 4°, tweede lid, eerste streepje van de wet van 7 mei 2004.
- 4.2. De gegevensbank van gezonde kandidaat-vrijwilligers houdt zich aan de wetgeving betreffende de bescherming van persoonsgegevens.
- 4.3. Het centrum van fase I neemt de noodzakelijke maatregelen om te verhinderen dat een gezonde vrijwilliger deelneemt aan meer dan één klinische proef tegelijk of binnen een te korte tijdspanne.
- 4.4. Voor elke deelname aan een klinische proef gaat het centrum van fase I de medische en chirurgische antecedenten en eventuele vroegere of huidige behandelingen na.
- 4.5. Indien toepasselijk, en met toestemming van de vrijwilliger, wordt de huisarts van de gezonde vrijwilliger op de hoogte gebracht van de deelname van deze laatste aan een klinische proef en bevraagd over het bestaan van eventuele contra-indicaties voor deelname aan een klinische proef.
- 4.6. Voor patiënten moet de behandelende arts altijd worden geconsulteerd en bevraagd over het bestaan van eventuele contra-indicaties voor deelname aan een klinische proef.
- 4.7. Het centrum van fase I moet beschikken over contactnummers van de proefpersonen zodat zij indien nodig kunnen worden gecontacteerd wanneer ze zich buiten het centrum bevinden.

Hoofdstuk 5. Voorwaarden met betrekking tot de uitvoering van de klinische proef

- 5.1. Voor elke klinische proef bestaat er een geschreven overeenkomst tussen het centrum van fase I en de opdrachtgever(s); deze legt onder andere de procedures en verantwoordelijkheden vast om de onderzoeker(s) te verwittigen indien er nieuwe gegevens betreffende de veiligheid of de toxiciteit beschikbaar zouden komen. De overeenkomst legt ook de procedures en de verantwoordelijkheden vast om de opdrachtgever en eventuele andere onderzoekers die klinische proeven uitvoeren met het geneesmiddel voor onderzoek te verwittigen, conform artikel 27 van de wet van 7 mei 2004, betreffende onverwachte of ernstige bijwerkingen die optraden tijdens een klinische proef. Het kan daarbij gaan om een interne overeenkomst wanneer centra deel uitmaken van de eigen organisatie van de opdrachtgever(s).
- 5.2. Voor de start van een klinische proef moet een formele risicobeoordeling en een strategie voor het beheersen en minimaliseren ervan worden opgezet. Het centrum van fase I moet dus kunnen aantonen dat alle aspecten van de klinische proef permanent worden gevolgd en geëvalueerd, onafhankelijk van de opdrachtgever. Dit omvat alle niet-klinische en farmacologische gegevens. Zonder limitatief te zijn, betekent dit het doel, het design van de klinische proef, de berekening van de startdosis, de methodiek voor de dosisverhoging, de criteria voor de stopzetting, de blootstelling, de (ernstige of onverwachte) bijwerkingen en (ernstige) ongewenste voorvallen, de beschikbaarheid van eventuele behandelingsmogelijkheden van bijwerkingen of ongewenste voorvallen of voor gebruik in noodgevallen en de eventuele noodzaak aan bijkomend of gespecialiseerd personeel of aan opleiding.
- 5.3. Bij elke klinische proef ontvangt elke proefpersoon een vrijwilligerskaart die aangeeft aan welke klinische proef hij deelneemt, wie de hoofdonderzoeker is en welke nummers kunnen worden gecontacteerd in geval van nood of andere.
- 5.4. In geval van een dosisescalatiestudie kan de dosisverhoging specifiek zijn voor de klinische proef en wordt deze normaal vastgelegd in het protocol. Toch wordt de beslissing van de dosisverhogingen en het belang van deze verhoging vastgelegd in een schriftelijke procedure; de beslissing is bij iedere stap van de dosisverhoging onder andere gebaseerd op de analyse van de tijdens voorgaande periodes bekomen gegevens (veiligheidsgegevens en indien mogelijk farmacokinetische gegevens). Deze beslissing wordt genomen onder verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker in samenspraak met de opdrachtgever en moet gedocumenteerd worden. Het ligt voor de hand dat de gegevens die gebruikt worden bij het nemen van de beslissing, onderworpen zijn aan een kwaliteitscontrole vooraleer ze gebruikt worden.

Hoofdstuk 6. Voorwaarden met betrekking tot de aanpak en opvolging van bijwerkingen/ongewenste effecten.

- 6.1. Alle medisch personeel wordt regelmatig opgeleid om bijwerkingen/ongewenste effecten te herkennen, observeren, registreren en behandelen; dit wordt gedocumenteerd.
- 6.2. Voor aanvang van elke klinische proef worden de mogelijke bijwerkingen/ongewenste effecten en de aanpak ervan alsook het risicobeheersplan door het medisch personeel overlopen en wordt dit naar behoren gedocumenteerd.
- 6.3. Elke gelijktijdige behandeling vereist het akkoord van de verantwoordelijke onderzoeker en wordt in het dossier van de proefpersoon gedocumenteerd.
- 6.4. Het centrum van fase I moet documenteren dat het voor elke klinische proef nagaat of biomarkers kunnen worden gebruikt om bijwerkingen/ongewenste effecten van het geneesmiddel voor onderzoek te detecteren en dat de mogelijkheden om deze te meten voorhanden zijn. Deze informatie zou ook in het protocol aanwezig moeten zijn.
- 6.5. Een risico-evaluatie kan in sommige gevallen leiden tot aangepaste vereisten, bijvoorbeeld in centra van fase I die profylactische vaccins onderzoeken. In deze centra voor fase I vormen acute anafylactische shock en immunogene reacties het belangrijkste risico en deze moeten kunnen worden beheerst.
- 6.6. Het centrum van fase I moet altijd kunnen aantonen dat het voorbereid was/is op het identificeren en behandelen van te voorziene bijwerkingen/ongewenste effecten en ongewenste voorvallen zoals overmatige farmacologische effecten en dat het in het algemeen voorbereid is om te reageren op bijwerkingen/ongewenste effecten en onverwachte voorvallen en deze kan beheersen door het opvolgen van vitale functies, electrocardiogram, biochemische waarden, neurologische status, enzovoort, zelfs indien dit niet expliciet in het protocol zou zijn opgenomen. In sommige gevallen kan een overeenkomst met een expert of een consultatie/advies met betrekking tot de bestudeerde molecule of de eventuele behandeling van bijwerkingen/ongewenste effecten noodzakelijk zijn. Specifieke problemen in verband met de pathologie of de behandeling ervan kunnen voorkomen tijdens klinische proeven met patiënten. Een voorbeeld hiervan is het optreden van een tumor lysis syndroom, op zich een teken van doeltreffendheid, wanneer een antitumoraal geneesmiddel wordt toegediend. De gespecialiseerde centra voor fase I moeten de problemen die specifiek zijn voor hun expertise kennen. Een behandeling moet voorzien zijn en beschreven worden in een schriftelijke procedure; het gebruik ervan tijdens klinische proeven moet gedocumenteerd worden.
- 6.7. Wanneer ernstige bijwerkingen/ongewenste effecten zouden optreden, zal dit niet altijd duidelijk worden door acute levensbedreigende symptomen, en bijwerkingen/ongewenste effecten kunnen ook geleidelijk erger worden. Het herkennen en behandelen van zulke ernstige bijwerkingen/ongewenste effecten vooraleer ze evolueren, kan het optreden van ernstige noodgevallen voorkomen. Observatie van de proefpersonen is noodzakelijk en betrokkenheid van artsen die gespecialiseerd zijn op het betrokken vakgebied, in het werkingsmechanisme en/of de verwachte toxiciteit moet voorzien zijn. Dit wordt gewoonlijk

in het protocol gespecificeerd maar moet ook structureel worden voorzien. Dit dient gedocumenteerd te worden.

Hoofdstuk 7. Voorwaarden met betrekking tot de aanpak van noodgevallen.

- 7.1. Er moet een overeenkomst bestaan met een ziekenhuis dat ondersteuning kan bieden tijdens noodgevallen die optreden tijdens een klinische proef die wordt uitgevoerd door het centrum van fase I. Het personeel van de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen van het ziekenhuis moet op de hoogte zijn van het bestaan van het centrum van fase I, de aard van de klinische proeven die worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een eerste toediening aan mensen, eenmalige of herhaalde toediening, aard van het geneesmiddel voor onderzoek) en van het feit dat ze te allen tijde moeten klaar zijn om tussen te komen in het centrum en om patiënten op te vangen die afkomstig zijn van het centrum.
- 7.2. Het centrum van fase I moet bewijzen dat er communicatie mogelijk is en dat informatie betreffende de klinische proef, die essentieel is voor het verzekeren van de veiligheid van de proefpersonen wordt doorgegeven aan de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen van het ziekenhuis. De spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen van het ziekenhuis moeten op de hoogte gebracht worden voor het begin van iedere nieuwe klinische proef met een geneesmiddel voor onderzoek en van de voorziene startdatum van de toedieningen. Het communicatiesysteem moet ogenblikkelijk functioneren.
- 7.3. Bij overbrenging naar het ziekenhuis moet de procedure ook in de overdracht van het dossier van de proefpersoon voorzien evenals van de brochure voor de onderzoeker zoals bedoeld in artikel 2, 3° van de wet van 7 mei 2004, en van elk ander nuttig document of nuttige informatie voor de behandeling van de proefpersoon. De hulpdiensten moeten de behandeling die werd toegediend aan de deelnemer kennen. Indien een tegengif bestaat, moet dat beschikbaar zijn in het centrum van fase I.
- 7.4. De hulp van de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen moet binnen de 8 minuten volgend op de oproep in het centrum van fase I beschikbaar zijn, of het centrum moet zelf in staat zijn om voor de behandeling te zorgen.
- 7.5. De noodprocedure dient minstens één keer per jaar getest te worden, in samenwerking met het ziekenhuis dat instaat voor de noodhulp. Indien zich gedurende het afgelopen jaar één of meerdere gevallen in de praktijk hebben voorgedaan, kan de documentatie en evaluatie van zulke praktische gevallen volstaan. Een evaluatie en eventuele aanpassing van de procedure op basis van de totale ervaring dient minstens eens per jaar plaats te grijpen.
- 7.6. Er moet een robuust en regelmatig getest systeem beschikbaar zijn voor onmiddellijke ondersteuning van vitale functies, reanimatie en stabilisatie van de proefpersonen in acute noodgevallen, en voor overbrenging naar het ziekenhuis indien nodig.
- 7.7. In de periodes waar proefpersonen in het centrum van fase I aanwezig zijn, moeten het centrum en het ziekenhuis erover waken dat de gebruikelijke weg van het centrum naar de spoeddienst van het ziekenhuis vrij toegankelijk is (bijvoorbeeld niet belemmerd door liften buiten gebruik, werken in de gangen enz.). Voor aanvang van een klinische proef dient de voorbereiding op noodgevallen geverifieerd te worden (bijvoorbeeld testen van het alarmsysteem, in orde zijn van de crashkar, of een ander mobiel equivalent, aanwezigheid van een antigif indien van toepassing enz.). Indien het centrum van fase I doorlopend klinische proeven uitvoert, dient een maandelijks controle plaats

te vinden of, indien van toepassing, met een andere periodiciteit die door een risico-evaluatie gerechtvaardigd wordt.

7.8. Een gemakkelijk en snel bereikbare crashkar of een ander mobiel equivalent, moet ter beschikking zijn. Deze moet snel naar de gewenste plaats kunnen worden gebracht. Ze moet geneesmiddelen en medische hulpmiddelen bevatten zoals gevraagd door de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen die noodhulp aan het centrum van fase I verleent. De crashkar of een ander mobiel equivalent zal bij voorkeur georganiseerd zijn zoals die van de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen om het werk van het externe interventieteam te vergemakkelijken en de efficiëntie te verhogen. Ze moet minstens het volgende materieel bevatten:

- a) een defibrillator ;
- b) afzuigmateriaal ;
- c) zuurstof en apparatuur om deze toe te dienen;
- d) een zak en masker voor ondersteunde beademing;
- e) materieel voor canulatie;
- f) geneesmiddelen en apparatuur voor behandeling van specifieke noodgevallen;
- g) een lijst van geneesmiddelen en hun vervaldatum;
- h) een lijst met de data waarop de goede werking van de apparatuur werd gecontroleerd.

7.9. De crashkar of een ander mobiel equivalent moet verzegeld zijn, zodanig dat het gemakkelijk vast te stellen is dat het zegel verbroken is. Het zegel moet zonder tijdverlies kunnen verbroken worden indien gebruik van de crashkar of een ander mobiel equivalent, nodig is.

7.10. De inhoud van de crashkar of een ander mobiel equivalent moet regelmatig worden nagekeken en dit moet gedocumenteerd worden. Dit nazicht moet de hierna vermelde punten omvatten.

Voor aanvang van een klinische proef, of elke maand in centra van fase I die doorlopend klinische proeven uitvoeren, moet worden nagekeken :

- a) of alle geneesmiddelen en noodzakelijk apparatuur aanwezig zijn;
- b) of de zuurstoffles vol is;
- c) of de vervaldatum van de geneesmiddelen nog geldig zijn en of de apparatuur moet worden nagekeken;
- d) of, indien een automatische uitwendige defibrillator (AED-apparaat) aanwezig is, het onderhoud en het nazicht na verkoop en het eventuele gebruik volgens de richtlijnen van de fabrikant gebeuren. Een batterijtest, nazicht van de vervaldatum van de elektroden en van het apparaat, evenals een autotest (indien vereist) dienen uitgevoerd te worden;
- e) of andere types defibrillatoren goed werken.

De hierboven vermelde controles kunnen uitgevoerd worden met eender welk systeem dat garandeert dat alle noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur aanwezig en bruikbaar zijn.

Indien de crashkar of een ander mobiel equivalent na een aantal maanden of na gebruik wordt vervangen, kan een regelmatig nazicht overbodig zijn, behalve voor de controle van de zuurstoffles. Er dient dan wel te worden vastgesteld dat de geldigheidsduur voor de volledige inhoud geldt voor de hele periode. In ieder geval moet het zegel van de crashkar of een ander mobiel equivalent intact zijn.

7.11. Gedurende de periodes waarin de proefpersonen aanwezig zijn in het centrum van fase I moet elke week worden nagekeken of het zegel intact is.

Gedurende deze periodes moet de defibrillator ook worden nagekeken:

- a) Voor een AED betekent dit een wekelijks nazicht van de batterij en indien van toepassing een autotest.
- b) De goede werking van andere types defibrillatoren moet elke maand worden nagekeken, behalve wanneer een risico-evaluatie een andere frequentie rechtvaardigt.

7.12. Apparatuur voor continue niet-invasieve meting voor regelmatige opvolging van de proefpersonen moet aanwezig zijn en het volgende omvatten:

- a) Een elektrocardiograaf;
- b) Een pulsoximeter;
- c) De nodige apparatuur voor het meten van de vitale functies zoals bloeddruk, hartritme en temperatuur.

Overeenkomstig de risicoevaluatie moet de werking van deze apparatuur voor aanvang van de klinische proef, of regelmatig in centra voor fase I die voortdurend klinische proeven uitvoeren, worden nagegaan.

7.13. De snelle herkenning en behandeling van bijwerkingen zijn belangrijk. Het is daarom van belang dat de spoeddienst of de afdeling intensieve zorgen die ondersteuning verlenen of artsen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van intoxicaties of in het/de doeldomein(en) van de farmacologische of toxicologische effecten van het te testen geneesmiddel, telefonisch of op andere wijze snel kunnen gecontacteerd worden. Het centrum van fase I moet kunnen aantonen dat het altijd deze optie overweegt en dat het noodzakelijke wordt gedaan om deze specialisten te betrekken, zonder dat hun aanwezigheid op het centrum vereist is.

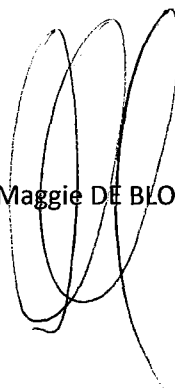
7.14. Een bijwerking of een incident kan acuut optreden en snel verergeren maar ze kan zich ook geleidelijk ontwikkelen. Er kunnen, wat dit betreft, verschillen zijn tussen intraveneuze toediening of andere toedieningswijzen. Een infuus kan altijd gestopt worden wanneer problemen optreden maar het gezondheidsrisico kan snel evolueren. Bij andere toedieningswijzen zullen bijwerkingen of voorvallen misschien minder snel naar voren komen maar de toediening kan niet of minder gemakkelijk worden gestopt als ze zich voordoen. Een schriftelijke procedure voor het herkennen en behandelen van bijwerkingen en voorvallen moet opgesteld worden. Voor het beheersen van noodsituaties wordt de nadruk gelegd op de volgende punten:

- a) Het personeel van het centrum van fase I moet kunnen vaststellen wat een medische urgentie is (welke vitale functies zijn aangetast);
- b) Het personeel van het centrum van fase I moet in staat zijn om de tekenen en symptomen te herkennen;
- c) Het personeel van het centrum van fase I moet weten tot op welk punt het in staat is om een bedreigende noodsituatie te beheersen;
- d) Het personeel van het centrum van fase I moet weten wanneer en hoe gespecialiseerde hulp moet opgeroepen worden om ter plaatse te komen (telefoonnummer/alarmknop enz.).

Gezien om gevoegd te worden bij ons besluit van betreffende de accreditatie van de centra van fase I.

Van Koningswege:
De Minister van Volksgezondheid,

Maggie DE BLOCK



Annexe. Conditions d'accréditation d'un centre de phase I

Chapitre 1. Critères généraux

- 1.1. Le centre de phase I doit disposer de facilités permettant la conduite d'essais cliniques de phase I en toute sécurité et de personnel qualifié en nombre suffisant pour assurer la prise en charge et le suivi de l'essai clinique et de ses participants dans des conditions optimales.
- 1.2. Le centre de phase I doit prendre les mesures nécessaires afin de suivre l'évolution des connaissances, pratiques et réglementations en matière de conduite des essais cliniques et de prise en charge des participants à ces derniers.
- 1.3. Les activités du centre de phase I sont couvertes par une assurance prenant en charge tout dommage causé au participant au sein du centre, qu'il soit lié de manière directe ou indirecte à ces activités, sans préjudice de l'application de l'article 29 de la loi du 7 mai 2004.
- 1.4. Le centre de phase I doit disposer d'un système d'archivage permettant de conserver les documents liés aux essais cliniques conduits dans le centre conformément à l'article 24 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.
- 1.5. Un système de contrôle de qualité doit être en place.
- 1.6. Des procédures écrites doivent être en place pour chacune des activités du centre de phase I et pour chaque aspect de celles-ci. Les procédures écrites doivent répondre à la réglementation en vigueur, en particulier les aspects qui ont directement un impact sur les conditions d'accréditation. Une durée de validité est fixée pour chaque procédure écrite; celle-ci doit être confirmée ou revue au plus tard lors de cette échéance.
- 1.7. Le centre de phase I ou, le cas échéant, la pharmacie de l'hôpital dont il fait juridiquement partie, respectent les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication et disposent, le cas échéant, d'une autorisation de fabrication pour ces opérations, conformément à l'article 24, §1^{er}, de la loi du 7 mai 2004. Le centre dispose également, le cas échéant, d'une autorisation de distribution conformément à l'article 12^{ter} de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.
- 1.8. Toute analyse des paramètres de sécurité doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai ayant obtenu l'accréditation BELAC, en application du Livre VIII, titre 2, du Code de droit économique. Si le laboratoire accrédité n'est pas localisé dans le centre de phase I, le centre doit décrire les procédures de traitement et distribution des échantillons prélevés, ainsi que les procédures d'échanges de résultats et de confidentialité.

Chapitre 2. Critères relatifs au centre de phase I et à son équipement

- 2.1. Afin de garantir la sécurité des participants, l'accès, à savoir les entrées et les sorties, au centre de phase I est contrôlé et limité aux personnes autorisées.
- 2.2. Le centre de phase I doit disposer dans chaque local accessible aux participants, y compris les douches et toilettes, et au niveau de chaque lit d'un bouton d'appel du personnel, actionnable en cas de nécessité. Ces systèmes d'appel doivent être régulièrement testés et les tests doivent être documentés. Les locaux auxquels les participants à l'essai clinique n'ont pas accès doivent, par ailleurs, être fermés afin d'être protégés contre d'éventuelles intrusions.
- 2.3. En cas d'urgence, le personnel doit pouvoir ouvrir de l'extérieur les toilettes, salles de bain ou éventuels autres locaux où des participants aux essais cliniques pourraient se retirer.
- 2.4. Le centre de phase I doit disposer dans chaque local accessible aux participants de bouton d'urgence permettant d'appeler l'équipe de garde du centre qui, le cas échéant, appelle une équipe d'urgence extérieure. Ces systèmes d'appel urgent doivent être régulièrement testés et les tests doivent être documentés.
- 2.5. Les dispositifs médicaux utilisés dans le centre de phase I, tels que le matériel et l'équipement médical, de laboratoire ou d'enregistrement de paramètres, doivent porter un marquage CE, conformément à l'article 3, §4, de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux et à l'article 4, §1^{er}, de l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Il doit, le cas échéant, faire l'objet d'un contrat de maintenance et les calibrages, services et entretiens doivent être dûment documentés.
- 2.6. Le bon fonctionnement de tout matériel essentiel pour garantir la sécurité des participants aux essais cliniques et la qualité des données doit être rassuré et, le cas échéant, les contrats d'entretiens de ce matériel doivent être disponibles.
- 2.7. Le matériel de stockage des échantillons prélevés (frigos, congélateurs) doit être régulièrement contrôlé à l'aide de matériel calibré, afin d'assurer une conservation optimale des échantillons.

Chapitre 3. Critères liés au personnel

- 3.1. Le centre de phase I doit disposer d'un personnel médical, infirmier et, le cas échéant, de laboratoire suffisant, suffisamment qualifié et expérimenté pour assurer la prise en charge et le suivi des essais cliniques et de leurs participants, y compris des urgences, de jour comme de nuit. Le nombre nécessaire de membres du personnel présent dans le centre est fixé sur base d'une analyse de risques et peut varier en fonction des essais cliniques et/ou du moment de l'essai clinique. Ces besoins sont dûment documentés.
- 3.2. Si le centre de phase I dispose de sa propre pharmacie, de son laboratoire de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai délivré par BELAC, en application du Livre VIII, titre 2, du Code de droit économique, du personnel supplémentaire qualifié et en nombre suffisant doit être disponible.
- 3.3. La qualification de tout le personnel, permanent et temporaire, occupé dans le centre de phase I doit être documentée et les CV tenus à jour. Tout membre du personnel, définitif ou temporaire, doit pouvoir faire la preuve de la connaissance des procédures écrites qui le concerne ainsi que de sa formation, de sa formation continue et de son expérience. .
- 3.4. Les investigateurs principaux doivent avoir des diplômes, une formation et une expérience clinique pertinentes, entre autres dans la conduite d'essais cliniques de phase I. La documentation prouvant que les médecins peuvent intervenir en tant qu'investigateur principal doit être présente, par exemple dans la description de fonction, et étayée par le CV et les preuves de formation et d'expérience pertinente, telles que visées dans le tableau repris au point 3.5..
- 3.5. Le tableau suivant présente les qualifications, l'expérience et les formations qui sont attendues dans le chef des investigateurs et du personnel infirmier impliqués dans la conduite des essais cliniques.

	Médecins/Dentistes investigateurs	Personnel infirmier
Formation	Répondre aux exigences de l'article 36 de la loi du 7 mai 2017	<i>Diplôme reconnu au sein de l'UE</i>
Expérience	<i>L'investigateur principal a participé comme investigateur ou investigateur principal à des essais cliniques de phase I pertinent pour l'essai envisagé pendant les cinq années précédentes, dont au moins cinq essais de phase I pendant les deux dernières années. Pour des essais cliniques de phase I chez des patients souffrants des maladies orphelines, une expérience documentée dans le</i>	<i>Expérience pertinente dans le domaine des essais cliniques de phase I ou dans un service d'urgences et/ou de soins intensifs, ou autre expérience dont la pertinence doit être démontrée, ou sans expérience pertinente mais qui fait l'objet d'un plan de formation.</i>

	<i>traitement de ces maladies au cours des cinq années précédente est suffisant.</i>	
Formation continue	<p><i>1° formation régulière en pharmacologie clinique ; ou</i> <i>2° expérience en phase de développement précoce de médicaments ; ou</i> <i>3° expérience de terrain en matière de conduite d'essais cliniques en développement précoce.</i></p> <p><i>Certaines formations qui sont exigées pour travailler dans le centre de phase I doivent être identifiées et la documentation de celles-ci doit être présente. Ceci comprend une formation en réanimation de base ou une formation en réanimation avancée selon le cas.</i></p>	<p><i>Formation régulière en développement précoce de médicaments ou expérience de terrain dans l'exécution d'essais cliniques en développement précoce.</i></p> <p><i>Certaines formations qui sont exigées pour travailler dans le centre de phase I doivent être identifiées et la documentation de celles-ci doit être présente.</i></p>

3.6. Le personnel médical et le personnel responsable de l'observation des participants à l'essai clinique doit participer périodiquement dans le centre de phase I à des exercices de gestion des situations d'urgence. Ces tests doivent être documentés. Le personnel en contact avec les participants aux essais cliniques doit participer à un exercice au moins une fois par an.

3.7. La présence de personnel expérimenté et disposant de la formation appropriée doit être documentée les jours d'administration du médicament expérimental. Au moins un membre du personnel ayant une formation en réanimation de base et une formation à l'utilisation d'un défibrillateur doit être présent à tout moment lorsque des participants à l'essai clinique séjournent dans le centre de phase I.

3.8. Réanimation

3.8.1. Une équipe de réanimation peut être sur place dans les huit minutes qui suivent un appel

3.8.1.1 Si une équipe de réanimation peut être sur place dans les huit minutes qui suivent un appel, des médecins ayant suivi au minimum une formation en réanimation de base et ayant une expérience dans le traitement des urgences médicales doivent être présents lors de l'administration du médicament expérimental et pour une période définie ensuite, celle-ci ne pouvant être inférieure à trente minutes après chaque administration du médicament expérimental. Cette période post-administration peut être fixée sur base des données du protocole, de la brochure d'investigateur, du dossier du médicament expérimental ou sur base d'une évaluation locale du risque ; elle prend en compte la demi-vie pharmacocinétique escomptée et/ou la durée d'action pharmacologique escomptée du médicament

expérimental. Le centre de phase I doit considérer ces facteurs pour chaque essai clinique et vérifier si des informations suffisantes à ce sujet ont été fournies par le promoteur.

3.8.1.2 La preuve d'une formation en réanimation, au minimum en réanimation de base, effectuée au moins tous les deux ans, doit être documentée pour les médecins visés au point 3.8.1.1.. Les certificats de réanimation de base, ou supérieurs, doivent être renouvelés tous les cinq ans. La formation minimale pour tous les médecins et le personnel en contact avec les participants à l'essai clinique doit comprendre la réanimation de base avec utilisation d'un défibrillateur et la connaissance et l'utilisation des médicaments et du matériel présents dans le chariot d'urgence ou équivalent mobile du centre de phase I. Pour les autres membres du personnel, cela peut s'appliquer de manière optionnelle.

3.8.2 Aucune équipe de réanimation ne peut être sur place dans les huit minutes qui suivent un appel

3.8.2.1 Des médecins formés en réanimation avancée doivent être présents pendant l'administration et une période définie après administration, celle-ci ne pouvant être inférieure à trente minutes. Cette période post-administration peut être fixée selon les mêmes principes que ceux décrits précédemment. Outre des connaissances théoriques, les médecins doivent dans ce cas avoir une expérience pertinente et récente dans le traitement des urgences médicales. Les centres de phase I peuvent aborder cela de différentes manières, par exemple :

3.8.2.1.1 Les médecins liés au centre de phase I peuvent avoir suivi une formation en réanimation avancée (ALS) et participer de manière régulière à un schéma de rotation de l'équipe de réanimation d'un hôpital afin de conserver l'expérience des urgences médicales.

3.8.2.1.2 Les médecins disposant d'une formation adéquate et d'une expérience quotidienne en médecine d'urgence peuvent, sur base contractuelle, être présents au centre de phase I lors des jours d'administration d'un médicament expérimental. En dehors d'une formation en réanimation de niveau avancé, ces médecins doivent être formés aux bonnes pratiques cliniques et aux procédures du centre et ils doivent être au courant du protocole de l'essai clinique. Ces médecins sous contrat ne sont pas supposés être l'investigateur principal. Les dispositions en cas de dommages causés par le promoteur et/ou par le centre de phase I doivent également s'appliquer à ces médecins sous contrat.

3.8.3 S'il s'agit d'essais cliniques pédiatriques, les médecins doivent avoir suivi une formation équivalente en réanimation pédiatrique. Lorsque les médecins liés au centre de phase I se chargent des urgences médicales, ils doivent alors démontrer une formation adéquate et une expérience récente. Une procédure permettant une détermination continue de compétence dans ce domaine doit s'appliquer. Cette procédure peut s'appuyer sur un *peer review*, un audit ou des moyens semblables. L'évaluation continue doit être documentée et signée par les évaluateurs. Une preuve d'expérience régulière en matière d'urgences médicales doit être conservée pour prouver que ces médecins restent expérimentés et compétents pour gérer des cas d'urgence pédiatrique.

3.8.4. Le personnel clinique doit être capable d'entreprendre une réanimation de base (contrôle des voies aériennes et ventilation, réanimation cardio-pulmonaire, utilisation d'un

défibrillateur) et d'assurer la prise en charge d'un choc anaphylactique et d'une réaction allergique sévère.

Chapitre 4. Critères liés à l'identification des volontaires sains potentiels

- 4.1. Tout matériel ou moyen utilisé pour des campagnes d'information et de recrutement de volontaires en dehors de tout essai clinique, doit être préalablement soumis à l'approbation d'un comité d'éthique avec agrément complet, au sens de l'article 2, 4°, alinéa 2, premier tiret, de la loi du 7 mai 2004 .
- 4.2. La base de données de volontaires sains potentiels du centre de phase I, respecte la législation relative à la protection des données à caractère personnel.
- 4.3. Le centre de phase I prend les mesures nécessaires afin d'empêcher la participation d'un volontaire sain à plus d'un essai clinique à la fois ou dans un laps de temps trop court.
- 4.4. Avant toute participation à un essai clinique, le centre de phase I vérifie les antécédents médicaux et chirurgicaux du volontaire sain ainsi que ses éventuels traitements antérieurs ou actuels.
- 4.5. Le cas échéant, et avec l'accord du volontaire, le médecin généraliste du volontaire sain est informé de la participation de celui-ci à un essai clinique et interrogé sur l'existence d'éventuelles contrindications à une participation à un essai clinique.
- 4.6. Pour les patients, le médecin traitant doit toujours être consulté et interrogé sur l'existence d'éventuelles contrindications à une participation à l'essai clinique et informé de sa participation à un essai .
- 4.7. Le centre de phase I doit disposer des numéros de contact des participants aux essais cliniques afin qu'ils puissent être contactés lorsqu'ils sont en dehors du centre de phase I, si cela s'avère nécessaire.

Chapitre 5. Critères liés à la conduite de l'essai clinique

- 5.1. Tout essai clinique fait l'objet d'un accord écrit entre le centre de phase I et le(s) promoteur(s); il établit, entre autres, les procédures et responsabilités permettant d'avertir immédiatement l'/les investigateur(s) en cas de nouvelles données de sécurité ou de toxicité. De même, il établit les procédures et responsabilités permettant d'informer le promoteur, conformément à l'article 27 de la loi du 7 mai 2004., et éventuellement d'autres investigateurs qui effectuent des essais cliniques avec le médicament expérimental, d'effets indésirables inattendus ou graves apparus au cours de l'essai clinique. Il peut s'agir d'un accord interne en cas de centres appartenant à la propre organisation du/des promoteur(s).
- 5.2. Avant le début de l'essai clinique, une évaluation formelle du risque et une stratégie de gestion/minimisation du risque doit être mise en place. Le centre de phase I doit par conséquent pouvoir prouver que tous les aspects de l'essai clinique sont en permanence vérifiés et évalués, indépendamment du promoteur. Cela comprend toutes les données non cliniques et pharmacologiques. Cela signifie par exemple, mais sans que cela soit limitatif, le but et le design de l'essai clinique, le calcul de la dose de départ, la méthode d'augmentation de la dose, les critères d'arrêt, l'exposition, les effets indésirables (graves) (inattendus) et les incidents indésirables (graves), la disponibilité de moyens éventuels pour le traitement d'effets secondaires et d'incidents indésirables ou pour utilisation en cas d'urgence et la nécessité éventuelle d'occupation de personnel supplémentaire ou spécialisé ou de toute formation.
- 5.3. Lors de chaque essai clinique, le participant reçoit une carte de volontaire indiquant l'essai clinique auquel il participe, le nom de l'investigateur principal et les numéros à contacter en cas d'urgence ou autre.
- 5.4. En cas d'étude d'escalade de doses, l'augmentation de la dose peut être spécifique à l'essai clinique et est normalement établie par le protocole. Cependant, la décision d'escalade de doses et la définition de l'importance de cette augmentation font l'objet d'une procédure écrite ; la décision est basée à chaque palier de dose, entre autres, sur l'analyse des données récoltées au cours des périodes précédentes (données de sécurité et, si possible données pharmacocinétiques). Cette décision se fait sous la responsabilité de l'investigateur principal, en consultation avec le promoteur, et doit être documentée. Il doit également être clair que les données utilisées lors de la prise de la décision auront subi un contrôle de qualité avant leur utilisation.

Chapitre 6. Critères liés à la prise en charge et au suivi des effets secondaires/ indésirables

- 6.1. Tout le personnel clinique est, de manière documentée, régulièrement formé à la reconnaissance, l'observation, l'enregistrement et la prise en charge des événements/effets indésirables.
- 6.2. Avant le début de chaque essai clinique, une revue des effets indésirables potentiels et de leur prise en charge ainsi que du plan de minimisation du risque est organisée pour le personnel clinique et est dûment documentée.
- 6.3. Toute administration de traitement concomitant ne peut se faire qu'avec l'accord de l'investigateur responsable et est dûment documentée dans le dossier du participant.
- 6.4. Le centre de phase I doit documenter qu'il vérifie lors de chaque essai clinique si des biomarqueurs peuvent être utilisés pour détecter des effets indésirables du médicament expérimental et que les possibilités de mesurer ceux-ci sont prévues. Ces informations devraient également être présentes dans le protocole.
- 6.5. Une évaluation du risque peut conduire à des exigences adaptées dans certains cas, par exemple dans des centres de phase I qui étudient les vaccins prophylactiques. Dans ces centres de phase I, les chocs anaphylactiques aigus et les réactions immunogènes constituent le principal risque et ceux-ci doivent pouvoir être gérés.
- 6.6. Le centre de phase I doit toujours être capable de prouver qu'il était/est préparé à l'identification et au traitement d'effets indésirables et d'incidents indésirables prévisibles, y compris des effets pharmacologiques trop importants, et qu'il est préparé de manière générale à réagir à des effets indésirables ou incidents inattendus et à les gérer en suivant signes vitaux, électrocardiogramme, valeurs biochimiques, statut neurologique, etc., même si cela ne figure pas explicitement dans le protocole. Dans certains cas, un accord avec un expert ou la consultation/le recueil d'un avis relatifs à la molécule étudiée ou au traitement éventuel d'un effet ou incident indésirable peuvent être nécessaires. Des problèmes spécifiques liés à la pathologie ou à son traitement peuvent survenir dans certains essais cliniques sur des patients. Un exemple est l'apparition du syndrome de lyse tumorale, en soi un signe d'efficacité, lorsqu'un médicament antitumoral est administré. Les centres de phase I spécialisés doivent connaître ces problèmes caractéristiques de leur domaine d'expertise. Un traitement doit être prévu et être décrit dans une procédure écrite et l'utilisation de celui-ci pendant les essais cliniques doit être documentée.
- 6.7. Il n'est pas toujours évident de détecter des effets et/ou incidents indésirables graves, des symptômes menaçant le pronostic vital n'étant pas nécessairement présents, et les événements indésirables pouvant également s'aggraver progressivement. L'identification et le traitement de ces effets et/ou incidents indésirables graves avant qu'ils ne progressent, peut prévenir l'émergence de situations d'urgence croissante. L'observation des participants aux essais cliniques est nécessaire et l'implication de médecins spécialisés dans le domaine visé, dans le mécanisme d'action et/ou la toxicité attendue doit être envisagée. Cela est habituellement précisé dans le protocole mais cela doit également être mis en œuvre de manière structurelle. Cela doit être documenté.

Chapitre 7. Critères liés à la prise en charge des urgences

- 7.1. Un accord doit être en place avec un hôpital pouvant fournir un support dans les cas d'urgence survenant lors d'un essai clinique effectué par le centre de phase I. Le personnel du service d'urgence et/ou des soins intensifs de l'hôpital doit être au courant de l'existence du centre de phase I, de la nature des essais cliniques réalisés (par ex. : première administration à l'homme, administration simple ou répétée, type de médicament expérimental) et du fait qu'ils sont susceptibles d'intervenir dans le centre et d'accueillir des patients en provenance du centre à tout moment.
- 7.2. Le centre de phase I doit prouver que la communication est possible et que les informations concernant l'essai clinique, essentielles pour assurer la sécurité des participants sont transmises aux urgences et/ou au service des soins intensifs de l'hôpital. Les urgences et/ou le service des soins intensifs de l'hôpital doivent être informé avant le début de chaque nouvel essai avec un nouveau médicament expérimental et du début prévu des administrations. Le système de communication doit fonctionner instantanément.
- 7.3. En cas de transfert vers l'hôpital, la procédure doit prévoir également le transfert du dossier du participant ainsi que de la brochure pour l'investigateur visée à l'article 2, 3° de la loi du 7 mai 2004 et tout autre document ou toute information utile à la prise en charge du participant. Les services de secours doivent connaître le traitement administré au participant. Si un antidote existe, il doit être disponible dans le centre de phase I.
- 7.4. L'aide du service des urgences et/ou des soins intensifs doit être disponible dans le centre de phase I dans les huit minutes qui suivent l'appel ou le centre doit être capable de se charger lui-même de la prise en charge.
- 7.5. La procédure d'urgence doit être testée au moins une fois par an avec l'hôpital qui fournit l'aide d'urgence. Si un ou plusieurs cas s'est/se sont produit(s) au cours de l'année précédente, la documentation et l'évaluation de tels cas pratiques peuvent suffire. Une évaluation et adaptation éventuelle de la procédure doit de faire au moins une fois par an, sur base de l'expérience accumulée.
- 7.6. Un système robuste et régulièrement testé de soutien immédiat des fonctions vitales, de réanimation et de stabilisation des participants à l'essai clinique en situation d'urgence aiguë, et de transfert vers l'hôpital en cas de besoin doit être en place.
- 7.7. Pendant les périodes de présence de participants dans le centre de phase I, le centre et l'hôpital doivent veiller à ce que le parcours habituel du centre vers le service d'aide urgente de l'hôpital soit librement accessible (par ex. : pas entravé par des ascenseurs hors d'usage, des travaux dans les couloirs, etc.). Avant le début d'un essai clinique, la préparation aux cas d'urgence doit être vérifiée (par ex. : test des systèmes d'alarme, bon ordre du charriot d'urgence, présence d'antidote si d'application, etc.). Si le centre de phase I effectue des essais cliniques en continu, un contrôle doit se faire mensuellement ou, le cas échéant, avec une autre périodicité, justifiée par une évaluation du risque.
- 7.8. Un chariot d'urgence ou équivalent mobile facilement et rapidement accessible doit être disponible. Il doit pouvoir être amené rapidement à l'endroit nécessaire. Il doit être pourvu de

médicaments et dispositifs médicaux tels qu'exigés par le service d'urgence et/ou de soins intensifs qui fournit une aide d'urgence au centre de phase I. Le chariot sera de préférence organisé sur le modèle de ceux du service d'urgence/de soins intensifs afin de faciliter le travail et l'efficacité de l'équipe d'intervention extérieure. Il doit contenir au minimum le matériel suivant :

- a) un défibrillateur ;
- b) du matériel d'aspiration ;
- c) de l'oxygène et un appareil pour l'administration de celui-ci ;
- d) un ballon et un masque pour assistance respiratoire ;
- e) équipement de canulation ;
- f) médicaments et équipement pour le traitement de situations d'urgence spécifiques ;
- g) une liste des médicaments et de leur date de péremption ;
- h) un calendrier des dates de vérification du bon fonctionnement de l'équipement .

7.9. Le chariot d'urgence ou équivalent mobile doit être scellé de manière à pouvoir facilement constater (par ex. : au moyen d'un sceau numéroté) que le sceau a été brisé. Le sceau doit pouvoir être brisé sans perte de temps en cas de nécessité d'utilisation.

7.10. Le contenu du chariot d'urgence ou équivalent mobile doit être vérifié régulièrement et cela doit être documenté. Cette vérification documentée doit inclure les points ci-dessous.

Avant le début de l'essai clinique, ou chaque mois dans les centres de phase I qui effectuent des essais cliniques en continu, il faut vérifier:

- a) que tous les médicaments et équipements nécessaires sont présents ;
- b) que la bouteille d'oxygène est pleine ;
- c) que les dates de péremption des médicaments sont encore valables et si l'équipement doit être vérifié ;
- d) si, lorsqu'un défibrillateur externe automatique (appareil AED) est présent, l'entretien et le contrôle après-vente et l'utilisation éventuelle soient conformes aux directives du fabricant. Un test de la batterie et une vérification de la date de péremption des électrodes et de l'appareil ainsi qu'un autotest (le cas échéant) doivent au minimum être réalisés ;
- e) le bon fonctionnement d'autres types de défibrillateurs.

Les contrôles mentionnés ci-dessus peuvent être effectués par tout système permettant d'assurer que tous les médicaments et appareils nécessaires sont présents et utilisables.

Il peut être superflu d'effectuer une vérification régulière, sauf pour le contrôle de la bouteille d'oxygène, si le chariot est remplacé après plusieurs mois ou après utilisation, et pour autant qu'on ait constaté que la durée de validité de l'entièreté du contenu couvre l'ensemble de la période. Le sceau du chariot d'urgence ou équivalent mobile doit en tout cas être intact.

7.11. Durant les périodes de présence de participants dans le centre de phase I, l'intégrité du sceau doit être vérifiée chaque semaine.

Pendant ces périodes, le défibrillateur doit également être contrôlé :

- a) Pour un appareil AED, cela signifie une vérification hebdomadaire de la batterie et, le cas échéant, un autotest.

- b) Le bon fonctionnement des autres types de défibrillateurs doit être vérifié chaque mois, sauf si une évaluation du risque permet justifier une autre fréquence.

7.12. Un équipement pour des mesures non invasives continues de suivi régulier des participants à l'essai clinique doit être présent et doit comprendre les éléments suivants :

- a) Un électrocardiographe ;
- b) Un pulsoxymètre ;
- c) L'équipement de mesure nécessaire des paramètres vitaux tels que tension artérielle, rythme cardiaque et température.

Conformément à l'évaluation du risque, le fonctionnement de cet équipement doit être vérifié avant le lancement d'un essai clinique, ou régulièrement dans des centres de phase I qui conduisent en permanence des essais cliniques.

7.13. L'identification et le traitement rapides des effets indésirables sont importants. C'est pourquoi il est important que le service d'urgence ou de soins intensifs de l'hôpital qui offre son support ou les médecins spécialisés en intoxications ou dans le(s) domaine(s) cible(s) des effets pharmacologiques ou toxicologiques du produit à tester soient joignables par téléphone ou tout autre moyen de contact rapide. Le centre de phase I doit pouvoir prouver qu'il envisage toujours cette option et que le nécessaire est fait pour impliquer ces spécialistes, sans que leur présence au centre ne soit requise.

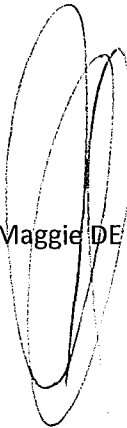
7.14. Un effet secondaire ou un incident peuvent survenir de manière aiguë et s'aggraver rapidement mais ils peuvent également s'installer progressivement. Dans ce domaine, des différences peuvent survenir entre administration intraveineuse et les autres modes d'administration. Une perfusion peut toujours être arrêtée en cas de problèmes mais la menace pour la santé peut rapidement évoluer. D'autres modes d'administration entraîneront peut-être moins d'effets indésirables et/ou d'incidents d'apparition rapide mais l'administration ne peut pas ou moins facilement être interrompue lorsqu'ils apparaissent. Une procédure écrite d'identification et de traitement des effets indésirables et incidents doit être établie. Pour la gestion des situations d'urgence, l'accent est mis sur les points suivants :

- a) Le personnel du centre de phase I doit pouvoir établir ce qui constitue une urgence médicale (quelles sont les fonctions vitales affectées) ;
- b) Le personnel du centre de phase I doit être capable de reconnaître ces signes et symptômes ;
- c) Le personnel du centre de phase I doit savoir jusqu'à quand il est capable de gérer une situation d'urgence menaçante ;
- d) Le personnel du centre de phase I doit savoir quand et comment faire appel à une aide spécialisée (numéro de téléphone/ bouton d'urgence, etc) pour venir sur place.

Vu pour être joint à notre arrêté du relatif à l'accréditation des centres de phase I

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,



Maggie DE BLOCK