



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 64.979/3
van 5 februari 2019

avis 64.979/3
du 5 février 2019

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 13 december 2018 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen, verlengd tot 11 februari 2019, 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 22 januari 2019. De kamer was samengesteld uit Jo BAERT, kamervoorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Peter SOURBRON, staatsraden, Jan VELAERS en Bruno PEETERS, assessoren, en Annemie GOOSSENS, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

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

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 5 februari 2019.

*

Le 13 décembre 2018, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre de la Santé publique à communiquer un avis, dans un délai de trente jours, prorogé jusqu'au 11 février 2019, 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 22 janvier 2019. La chambre était composée de Jo BAERT, président de chambre, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Peter SOURBRON, conseillers d'État, Jan VELAERS et Bruno PEETERS, assesseurs, et Annemie GOOSSENS, greffier.

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

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

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 5 février 2019.

*

ONTVANKELIJKHEID VAN DE ADVIESAANVRAAG

1. Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit is een herwerkte versie van het ontwerp waarover de Raad van State op 22 mei 2018 advies 63.351/3 heeft gegeven.¹ Dat ontwerp regelde de accreditatie van centra door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: het FAGG) voor het uitvoeren van zogenaamde proeven van fase I.

Het ontwerp waarover advies 63.351/3 is gegeven, steunde daarvoor op twee rechtsgronden, namelijk enerzijds artikel 26/1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 ‘inzake experimenten op de menselijke persoon’ en anderzijds artikel 37, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

De wet van 7 mei 2017 is er gekomen naar aanleiding van de transitie, op Europees niveau, van 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’ naar 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’, waarmee beoogd wordt de reglementering met betrekking tot klinische proeven verder te harmoniseren en te vereenvoudigen. De wet van 7 mei 2017 treedt uiterlijk in werking op de datum waarop verordening (EU) nr. 536/2014 van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, ervan, dat 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 inzake de klinische proeven,² maar de Koning kan voor elk van de wetsbepalingen een vroegere datum van inwerkingtreding bepalen.³

De wet van 7 mei 2004 en de wet van 7 mei 2017 (en de ermee verband houdende bovenliggende Europese regelgeving) behelzen evenwel een verschillend regime. Ze zullen elkaar normaal gesproken in de tijd opvolgen: de tweede rechtsgrondbepaling moet nog in werking treden en die inwerkingtreding zal allicht hand in hand gaan met de opheffing van de eerste rechtsgrondbepaling.⁴ Dat was ook de reden waarom de Raad van State het in advies 63.351/3 problematisch vond dat in één ontwerp werd voorzien in een “eerste versie” met autonome bepalingen (vervat in de artikelen 2 tot 14 en de bijlage van het ontwerp) onder het regime van de wet van 7 mei 2004, die vervolgens werd gewijzigd bij de artikelen 15 tot 21 van het ontwerp van zodra de verordening van toepassing is geworden, om daarmee te komen tot een

¹ Adv.RvS 63.351/3 van 22 mei 2018 over een ontwerp van koninklijk besluit ‘betreffende de accreditatie van de centra van fase I’.

² Zie artikel 62, § 1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017. Volgens de gemachtigde kan de inwerkingtreding worden verwacht tegen 2020.

³ Zie artikel 62, § 1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.

⁴ Zie artikel 57 van de wet van 7 mei 2017, dat voorziet in de opheffing van onder meer artikel 26/1 van de wet van 7 mei 2004. Het is dan ook enigszins vreemd dat die bepaling niet in werking wordt gesteld bij artikel 14 van het ontwerp, aangezien dat betekent dat de twee rechtsgrondbepalingen naast elkaar blijven bestaan.

“tweede versie”, onder het regime van de wet van 7 mei 2017. Omdat een dergelijk “zelfwijzigend” besluit weinig transparant was en tot verwarring kon leiden, adviseerde de Raad van State ervan af te zien en om twee autonome teksten uit te werken, elk onder één geëigende rechtsgrond, die elkaar in de tijd konden opvolgen. Het onderzoek van het ontwerp werd dan ook beperkt tot de “eerste versie”.

2. De stellers van het nu om advies voorgelegde ontwerp willen evenwel dadelijk van wal steken met een regeling waarvoor de rechtsgrond wordt gezocht in de wet van 7 mei 2017. Zij wensen dus af te zien van een “eerste versie” op basis van de wet van 7 mei 2004. De gemachtigde lichtte dit toe als volgt:

“L’objectif est d’éviter l’adoption de deux arrêtés royaux. Cela permet éventuellement d’éviter des dispositions transitoires (que devient l’accréditation des centres de phase I accordée avant l’entrée en vigueur du nouveau système? – dispositions transitoires qui n’était pas prévues dans le premier projet d’AR soumis au Conseil d’Etat).”

3. Het was niet zonder reden dat de Raad van State in advies 63.351/3 zijn onderzoek had beperkt tot de “eerste versie”. Zoals zal blijken uit wat volgt, is het immers zeer problematisch om, in afwachting van de toepasselijkheid van verordening (EU) nr. 536/2014, reeds een regeling uit te vaardigen die anticipeert op die verordening en die er intrinsiek mee is verweven.

Reeds voordien werden weliswaar specifieke bepalingen van de wet van 7 mei 2017 eerder in werking gesteld dan de datum van toepasselijkheid van de voormelde verordening, namelijk bij het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 ‘tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.⁵ De bepalingen van dat besluit die samen met die wetsbepalingen in werking werden gesteld, hadden echter in wezen betrekking op de inrichting en de werkwijze van het Ethisch Comité en het College, waarvan een anticipatieve regeling, in afwachting van de toepasselijkheid van verordening (EU) nr. 536/2014, niet problematisch was. Dat is evenwel anders voor het nu om advies voorgelegde ontwerp. De centra van fase I en de ermee samenhangende proeven van fase I zijn weliswaar een internrechtelijke creatie, maar de ontworpen accreditatievoorwaarden sluiten aan op kernbepalingen van verordening (EU) nr. 536/2014 en bouwen voort op de toepasselijkheid van die bepalingen.

Dat laatste blijkt onder meer uit:

- artikel 4, tweede lid, 11°, van het ontwerp, waar wordt bepaald dat bij de aanvraag om accreditatie de lijst moet worden gevoegd van proeven die gedurende drie jaar voorafgaand aan de aanvraag zijn uitgevoerd, met vermelding van het uniek EU-proefnummer bedoeld in artikel 81, lid 1, derde alinea, van verordening (EU) nr. 536/2014;
- punt 1.3 van de bijlage, waarin wordt verwezen naar artikel 47 van verordening (EU) nr. 536/2014;

⁵ Zie ook adv.RvS 61.863/1/V van 5 september 2017 over een ontwerp dat tot dat besluit heeft geleid. Bij artikel 54, 1°, werden hoofdstuk 1 en hoofdstuk 2, afdelingen 2 en 3, van de wet van 7 mei 2017 in werking gesteld.

- punt 1.4 van de bijlage, waarin wordt verwezen naar artikel 58 van verordening (EU) nr. 536/2014;
- punt 1.7 van de bijlage, waarin wordt verwezen naar artikel 61 van verordening (EU) nr. 536/2014 en naar artikel 38 van de wet van 7 mei 2017, dat niet in werking is getreden en ook niet in werking wordt gesteld;
- punt 5.1 van de bijlage, waarin wordt verwezen naar artikel 41 van verordening (EU) nr. 536/2014;
- punt 7.3 van de bijlage, waarin wordt verwezen naar artikel 2, lid 2, 23, van verordening (EU) nr. 536/2014.

4. De conclusie is dat het ontwerp tussen twee stoelen zit en dan ook niet gereed is om verder te worden onderzocht. Het ontwerp kan alleszins niet voortbouwen op verordeningsbepalingen die nog niet in werking zijn getreden, aangezien dat tot aanzienlijke juridische problemen en rechtsonzekerheid leidt.⁶

Indien de stellers van het ontwerp een dermate met verordening (EU) nr. 536/2014 verweven regeling willen uitvaardigen, moeten zij de inwerkingtreding van het te nemen besluit uitstellen tot de datum van toepasselijkheid van die verordening en kan het ontwerp in een aldus aangepaste versie alsnog vanuit dat perspectief worden onderzocht.

Indien de stellers van het ontwerp daarentegen de ontworpen accreditatieregeling sneller in werking willen zien treden, moet worden teruggегреpen naar de “eerste versie” in het ontwerp waarover de Raad van State advies 63.351/3 heeft gegeven, onder het regime van de wet van 7 mei 2004. Daarnaast kan dan een “tweede versie” worden voorbereid in de vorm van een nieuw autonoom ontwerp, die in de plaats kan komen van de “eerste versie” op de datum waarop verordening (EU) nr. 536/2014 toepasselijk wordt. In die “tweede versie”, onder het regime van de wet van 7 mei 2017 (en de ermee samenhangende verordening), kan worden voorzien in overgangsbepalingen die bijvoorbeeld betrekking kunnen hebben op de omzetting van accreditaties die werden verleend onder de “eerste versie” in accreditaties onder de “tweede versie”. Indien de accreditatievoorwaarden in de twee versies inhoudelijk verschillen, is het ook mogelijk om te bepalen dat de accreditaties die werden verleend onder de “eerste versie” tot een bepaalde datum geldig blijven en kunnen worden verlengd na een gunstig aanvullend onderzoek onder de voorwaarden in de “tweede versie”.

In afwachting van de keuze die de stellers van het ontwerp ter zake eerst moeten maken, ziet de Raad van State af van het verder onderzoek van dit ontwerp.

*

⁶ Zo is het zeer de vraag of men een aanvraag kan afwijzen omdat niet voldaan zou zijn aan een voorwaarde waarin wordt verwezen naar een verordeningsbepaling die niet toepasselijk is.

RECEVABILITÉ DE LA DEMANDE D'AVIS

1. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis est une version remaniée du projet sur lequel le Conseil d'État, section de législation, a donné le 22 mai 2018 l'avis 63.351/3¹. Ce projet réglait l'accréditation de centres par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : l'AFMPS) pour la conduite d'essais dits de phase I.

À cet effet, le projet ayant fait l'objet de l'avis 63.351/3 s'appuyait sur deux fondements juridiques, à savoir d'une part l'article 26/1, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine' et, d'autre part, l'article 37, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017 'relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain'.

La loi du 7 mai 2017 a été adoptée dans le cadre de la transition, au niveau européen, entre la 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' et le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 'relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE', dans le but de poursuivre l'harmonisation et la simplification de la réglementation relative aux essais cliniques. La loi du 7 mai 2017 entre au plus tard en vigueur à la date où le règlement (UE) n° 536/2014 est applicable conformément à son article 99, deuxième alinéa, 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 opérationnels², mais le Roi peut fixer pour chacune des dispositions législatives une date d'entrée en vigueur antérieure³.

La loi du 7 mai 2004 et la loi du 7 mai 2017 (et la réglementation européenne supérieure y relative) comportent toutefois un régime différent. Normalement, elles se succéderont dans le temps : la deuxième disposition procurant le fondement juridique doit encore entrer en vigueur et cette entrée en vigueur ira sans doute de pair avec l'abrogation de la première disposition procurant le fondement juridique⁴. C'était également la raison pour laquelle le Conseil d'État, dans son avis 63.351/3, avait jugé problématique qu'un projet unique prévoie 'une première version' comportant des dispositions autonomes (contenue dans les articles 2 à 14 et dans l'annexe du projet) relevant du régime de la loi du 7 mai 2004, qui serait ensuite modifiée par les articles 15 à 21 du projet dès l'entrée en vigueur du règlement, pour arriver à une "seconde version", relevant du régime de la loi du 7 mai 2017. Un tel arrêté 'auto-modificatif' étant peu transparent et pouvant prêter à confusion, le Conseil d'État avait recommandé d'y renoncer et d'élaborer deux textes autonomes, ayant chacun un fondement juridique approprié,

¹ Avis C.E. 63.351/3 du 22 mai 2018 sur un projet d'arrêté royal 'relatif à l'accréditation des centres de phase I'.

² Voir l'article 62, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017. Selon le délégué, l'entrée en vigueur peut être attendue pour 2020.

³ Voir l'article 62, § 1^{er}, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017.

⁴ Voir l'article 57 de la loi du 7 mai 2017, qui abroge notamment l'article 26/1 de la loi du 7 mai 2004. Il est dès lors quelque peu singulier que cette disposition ne soit pas mise en vigueur par l'article 14 du projet, étant donné qu'il en résulte que les deux dispositions procurant le fondement juridique continuent de coexister.

qui pouvaient se succéder dans le temps. L'examen du projet avait dès lors été limité à la "première version".

2. Or, les auteurs du projet actuellement soumis pour avis souhaitent d'emblée mettre en place un régime dont le fondement juridique est recherché dans la loi du 7 mai 2017. Ils souhaitent donc renoncer à une "première version" sur le fondement de la loi du 7 mai 2004. Le délégué a expliqué cette option comme suit :

« L'objectif est d'éviter l'adoption de deux arrêtés royaux. Cela permet éventuellement d'éviter des dispositions transitoires (que devient l'accréditation des centres de phase I accordée avant l'entrée en vigueur du nouveau système? – dispositions transitoires qui n'était pas prévues dans le premier projet d'AR soumis au Conseil d'État) ».

3. Ce n'était pas sans raison que, dans l'avis 63.351/3, le Conseil d'État avait limité son examen à la "première version". En effet, ainsi qu'il ressortira des observations formulées ci-dessous, l'adoption, en attendant que le règlement (UE) n° 536/2014 soit applicable, d'un dispositif qui anticipe ce règlement et qui y est intrinsèquement lié, est très problématique.

Des dispositions spécifiques de la loi du 7 mai 2017 avaient certes déjà été mises en vigueur avant la date d'application du règlement précité, notamment par l'arrêté royal du 9 octobre 2017 'portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain' ⁵. Or, les dispositions de cet arrêté qui ont été mises en vigueur en même temps que ces dispositions législatives concernaient essentiellement la création et le mode de fonctionnement du Comité d'éthique et du Collège, dont le règlement anticipatif, en attendant l'entrée en vigueur du règlement (UE) n° 536/2014, ne posait pas problème. Il en va toutefois autrement en ce qui concerne le projet présentement soumis pour avis. Les centres de phase I et les essais de phase I connexes sont certes une création de droit interne, mais les conditions d'accréditation en projet s'accordent avec des dispositions fondamentales du règlement (UE) n° 536/2014 et sont élaborées à partir du principe que ces dispositions sont applicables.

C'est ce qui ressort notamment :

- de l'article 4, alinéa 2, 11°, du projet, qui dispose que la demande d'accréditation doit être accompagnée de la liste des essais effectués pendant les trois années précédant la demande, précisant le numéro UE d'essai unique visé à l'article 81, paragraphe 1, troisième alinéa, du règlement (UE) n° 536/2014;
- du point 1.3 de l'annexe, qui vise l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014;
- du point 1.4 de l'annexe, qui fait référence à l'article 58 du règlement (UE) n° 536/2014;
- du point 1.7 de l'annexe, qui vise l'article 61 du règlement (UE) n° 536/2014 et l'article 38 de la loi du 7 mai 2017, qui n'est pas entré en vigueur et qui n'est pas non plus mis en vigueur;

⁵ Voir également l'avis C.E. 61.863/1/V du 5 septembre 2017 sur un projet qui est devenu cet arrêté. L'article 54, 1°, a mis en vigueur le chapitre 1^{er} et le chapitre 2, sections 2 et 3, de la loi du 7 mai 2017.

- du point 5.1 de l'annexe, qui vise article 41 du règlement (UE) n° 536/2014;
- du point 7.3 de l'annexe, qui fait référence à l'article 2, paragraphe 2, 23, du règlement (UE) n° 536/2014.

4. En conclusion, le projet est construit en porte-à-faux et n'est dès lors pas en état d'être examiné plus avant. Il ne peut en tout cas pas s'inspirer de dispositions réglementaires qui ne sont pas encore entrées en vigueur, ce procédé étant une source d'importants problèmes juridiques et d'insécurité juridique ⁶.

Si les auteurs du projet souhaitent adopter un dispositif à ce point imbriqué dans le règlement (UE) n° 536/2014, ils doivent reporter l'entrée en vigueur de l'arrêté envisagé jusqu'à la date d'entrée en vigueur de ce règlement et le projet, dans sa version ainsi adaptée, peut encore être examiné sous cet angle.

Si les auteurs du projet souhaitent en revanche que le système d'accréditation entre plus rapidement en vigueur, il faudra se référer à la "première version", contenue dans le projet sur lequel le Conseil d'État a donné l'avis 63.351/3, relevant du régime de la loi du 7 mai 2004. En outre, on pourrait dans ce cas préparer une "seconde version", sous la forme d'un nouveau projet autonome, qui pourrait se substituer à la "première version" à la date d'entrée en vigueur du règlement (UE) n° 536/2014. Cette "seconde version", relevant du régime de la loi du 7 mai 2017 (et du règlement connexe), pourrait contenir des dispositions transitoires concernant par exemple la conversion des accréditations accordées dans le cadre de la "première version" en accréditations s'inscrivant dans la "seconde version". Si les conditions d'accréditation diffèrent sur le fond entre les deux versions, il est également possible de prévoir que les accréditations accordées sous l'empire de la "première version" restent valables jusqu'à une date déterminée et peuvent être prolongées après un examen complémentaire favorable dans les conditions fixées dans la "seconde version".

Dans l'attente de ce choix que les auteurs du projet doivent d'abord opérer en l'espèce, le Conseil d'État renonce à poursuivre l'examen du présent projet.

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Helena KETS

Jo BAERT

⁶ La question se pose tout particulièrement de savoir si une demande peut être rejetée parce qu'elle ne respecterait pas une condition faisant référence à une disposition réglementaire qui n'est pas applicable.