



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 66.344/3
van 11 juli 2019

avis 66.344/3
du 11 juillet 2019

over

sur

een ontwerp van koninklijk
besluit 'tot wijziging van het
koninklijk besluit van
9 oktober 2017 tot uitvoering
van de wet van 7 mei 2017
betreffende klinische proeven
met geneesmiddelen voor
menselijk gebruik'

un projet d'arrêté royal
'modifiant 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'

Op 11 juni 2019 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen een advies te verstrekken over een ontwerp van koninklijk besluit ‘tot wijziging van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

Het ontwerp is door de derde kamer onderzocht op 25 juni 2019. De kamer was samengesteld uit Jo BAERT, kamervoorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Peter SOURBRON, staatsraden, en Astrid TRUYENS, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

De overeenstemming tussen de Franse en de Nederlandse tekst van het advies is nagezien onder toezicht van Jo BAERT, kamervoorzitter.

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 11 juli 2019.

*

Le 11 juin 2019, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre de la Santé publique à communiquer un avis, dans un délai de trente jours, sur un projet d'arrêté royal ‘modifiant l'arrêté royal du 9 octobre 2017 portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain’.

Le projet a été examiné par la troisième chambre le 25 juin 2019. La chambre était composée de Jo BAERT, président de chambre, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Peter SOURBRON, conseillers d'État, et Astrid TRUYENS, greffier.

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

La concordance entre la version française et la version néerlandaise de l'avis a été vérifiée sous le contrôle de Jo BAERT, président de chambre.

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 11 juillet 2019.

*

1. Met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, heeft de afdeling Wetgeving zich toegespitst op het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond, alsmede van de vraag of aan de te vervullen vormvereisten is voldaan.

*

VOORAFGAANDE OPMERKING

2. Rekening houdend met het ogenblik waarop dit advies gegeven wordt, vestigt de Raad van State de aandacht op het feit dat, wegens het ontslag van de regering, de bevoegdheid van deze laatste beperkt is tot het afhandelen van de lopende zaken. Dit advies wordt evenwel gegeven zonder dat wordt nagegaan of dit ontwerp in die beperkte bevoegdheid kan worden ingepast, aangezien de afdeling Wetgeving geen kennis heeft van het geheel van de feitelijke gegevens die de regering in aanmerking kan nemen als ze te oordelen heeft of het vaststellen of het wijzigen van verordeningen noodzakelijk is.

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

3. Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt tot de wijziging van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 ‘tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

Artikel 1 van het ontwerp voegt een bepaling in die inhoudt dat het Ethisch comité dat erkend is voor de beoordeling van proeven van fase I, rechtsgeldig beraadslaagt in afwezigheid van de vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers, wanneer uit het protocol van de klinische proef blijkt dat de proef uitsluitend met patiënten zal worden uitgevoerd.

Artikel 2 voegt in het hoofdstuk over het College¹ de artikelen 29/1 tot 29/4 in, die de kwalificatievoorwaarden bevatten om als expert in de kwaliteitscontrolesystemen te worden benoemd tot lid van het College, evenals bepalingen met betrekking tot de procedure om tot lid van het College te worden benoemd.

Artikel 3 verbetert een foutieve verwijzing.

Artikel 4 brengt artikel 45 van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 onder in een tot dusver ontbrekende afdeling 1 (“[C]orrigerende maatregelen”) van hoofdstuk 6. Artikel 5 voegt een nieuw artikel 45/1 in in de bestaande afdeling 2 (“Inspectie”) van hetzelfde hoofdstuk,

¹ Dit is een onafhankelijk orgaan dat de werking van de Ethische comités coördineert en de kwaliteit ervan bewaakt (artikel 3, 5°, van de wet van 7 mei 2017 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’).

waarbij het FAGG wordt opgedragen een kwaliteitsborgingssysteem op te zetten ter uitvoering van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556².

RECHTSGROND

4. Het ontworpen besluit vindt rechtsgrond in de volgende bepalingen van de wet van 7 mei 2017 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’:

<i>ontworpen besluit</i>	<i>wet van 7 mei 2017</i>
artikel 1	artikel 6, § 3, eerste en derde lid
artikel 2 (ontworpen artikel 29/1)	artikel 9, § 1, zesde lid, tweede zin
artikel 2 (ontworpen artikelen 29/2 tot 29/4)	artikel 9, § 1, zesde lid, eerste zin
artikel 3	artikel 28
artikel 4	artikel 41, eerste lid
artikel 5	artikel 43, vierde lid

5. Het ontworpen artikel 29/4, 2° (artikel 2 van het ontworpen besluit), behelst de verwerking van persoonsgegevens met betrekking tot de kandidaat-leden van het College. Op de vraag welke wettelijke grondslag voorhanden is in het licht van het legaliteitsbeginsel vervat in artikel 22 van de Grondwet, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Il n'existe pas d'autre base légale que l'article 9, § 1^{er} et 2, de la loi du 7 mai 2017. La nomination des membres en fonction de leur expérience et de leur expertise ainsi que les incompatibilités prévues sous-entendent au minimum que ces données doivent être connues du ministre afin de procéder à la nomination des membres du Collège. (...)”

Er kan worden aangenomen dat de in de ontworpen bepaling geregelde verwerking van persoonsgegevens een intrinsiek gevolg is van de implementatie van de voorschriften inzake de samenstelling en de wijze van benoeming van de leden van het College, zoals vervat in artikel 9, § 1, tweede en derde lid, van de wet van 7 mei 2017, zodat geen afzonderlijke wettelijke basis is vereist voor de regeling van de verwerking van de persoonsgegevens die daarmee rechtstreeks verband houden.

6. De artikelen 28, 41, eerste lid, en 43, vierde lid, van de wet, die de rechtsgrond vormen voor de artikelen 3 tot 5 van het ontworpen besluit, treden pas in werking op de datum

² Uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 van de Commissie van 24 maart 2017 ‘houdende de nadere regeling voor de inspectieprocedures inzake goede klinische praktijken overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad’.

waarop verordening (EU) nr. 536/2014³ van toepassing wordt overeenkomstig artikel 99, tweede lid, ervan,⁴ of op een vroegere datum die de Koning kan bepalen.⁵ De gemachtigde stelde dat het niet de bedoeling is om die wetsbepalingen vroeger in werking te stellen. Dat impliceert dat aan het ontwerp een bepaling moet worden toegevoegd volgens dewelke de artikelen 3 tot 5 in werking treden op de datum bedoeld in artikel 62, § 1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017.

ALGEMENE OPMERKINGEN

7.1. Het ontworpen artikel 45/1 (artikel 5 van het ontwerp) vervolledigt de uitvoering van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556. Op de vraag waarom in de ontworpen bepaling het kwaliteitsborgingssysteem wordt beperkt tot de inspecties inzake goede klinische praktijken, terwijl uit de relevante bepalingen van de voormelde uitvoeringsverordening lijkt te moeten worden afgeleid dat het gaat om inspecties op klinische proeven in het algemeen,⁶ antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Le règlement 2017/556 ne concerne que les modalités des procédures d’inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques, comme en dispose son intitulé. Les bonnes pratiques cliniques sont en fait très larges et visent aussi bien les bonnes pratiques cliniques de l’ICH visées à l’article 47, al. 3 du règlement 536/2014 que les dispositions du règlement visées à l’article 47, al. 2, puisque les bonnes pratiques cliniques sont définies comme ‘un ensemble d’exigences de qualité précises du point de vue éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l’exécution, le suivi, l’audit, l’enregistrement, l’analyse et la notification d’essais cliniques garantissant la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l’essai clinique ;’ (art. 2, §2, 30), du règlement). Bon nombre de dispositions du règlement relèvent des bonnes pratiques cliniques : chapitres V à VIII, chapitre XI dans certains éléments, chapitre XII.

Ceci dit, le règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu’il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d’inspection prévoit également la mise en place d’un système de qualité (art. 22). Nous avons jugé que ce règlement ne nécessitait pas de mesures d’exécution en droit belge. Vu cependant sa proximité avec l’article du règlement 2017/556 que nous exécutons, il semble indiqué de prendre une mesure similaire.

Toutes les inspections possibles : bonnes pratiques et fabrication/importation des médicaments seront alors visées. (...)”

³ 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’.

⁴ Artikel 62, § 1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017. Gevraagd of men al weet wanneer de verordening van toepassing zal worden, antwoordde de gemachtigde: “Le développement du portail de l’Union prend beaucoup de temps. Le timing visé est toujours fin 2020 voire courant 2021.”

⁵ Artikel 62, § 1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.

⁶ Net als in artikel 78 van verordening (EU) nr. 536/2014, dat betrekking heeft op inspecties door de lidstaten en waarvan lid 7 de juridische grondslag vormt voor uitvoeringsverordening (EU) 2017/556.

Op de vraag of er al uitvoering werd verleend aan artikel 4, lid 8, artikel 7, leden 1 en 2, artikel 9, leden 1 en 4, en artikel 10, lid 7, van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 en, zo neen, of er geen bepalingen daarover moeten worden opgenomen in dit ontwerp, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Pour ce qui concerne l'article 7, alinéas 1^{er} et 2, la transposition est effectuée par l'article 45/1 introduit par l'article 5 du projet soumis à l'avis du CE. Ces points sont introduits dans le système de qualité qui doit être mis en place par l'AFMPS.

Pour ce qui concerne les autres articles, je vous renverrais à la proposition de modification de la loi du 7 mai 2017 qui n'a pas pu être adoptée jusqu'à présent :

Dans l'article 4 de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain, un alinéa rédigé comme suit est inséré avant l'alinéa 1^{er} :

‘L'AFMPS est l'autorité administrative compétente pour l'application du règlement et de ses actes d'exécution et délégués’.

Alors que le règlement 2017/1569 fait bien référence aux autorités compétentes, le règlement 2017/556 fait (malheureusement) seulement référence aux Etats membres. L'idée est donc uniquement de préciser que l'AFMPS est l'autorité administrative compétente pour mettre en œuvre les obligations reprises dans ce règlement, comme dans le règlement CTR et ses actes d'exécution et délégués. Ces obligations nous semblent assez claires que pour ne pas nécessiter d'exécution plus particulière en droit belge.”

7.2.1. De omstandigheid dat veel bepalingen van verordening (EU) nr. 536/2014 betrekking hebben op goede klinische praktijken en dat dit een ruim begrip is, neemt niet weg dat zowel artikel 78 van die verordening als de relevante artikelen 1, 2 en 6 van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 niet beperkt zijn tot inspecties inzake goede klinische praktijken, maar een ruimer toepassingsgebied hebben, namelijk inspecties waarmee toezicht kan worden gehouden op de naleving van de eisen van verordening (EU) nr. 536/2014, die niet enkel betrekking hebben op goede klinische praktijken, maar bijvoorbeeld ook op de bescherming van de rechten en het welzijn van de proefpersonen. De ontworpen bepaling moet op dat punt worden verruimd.

Daar komt nog bij dat het ter zake niet volstaat om te bepalen dat het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna: FAGG) procedures opstelt, beoordeelt en bijwerkt met betrekking tot de procedures voor die inspecties. Indien wordt beoogd om daarmee regelgevende bevoegdheid te delegeren aan het FAGG, is een dergelijke delegatie niet toelaatbaar, aangezien het verlenen van verordenende bevoegdheid aan een openbare instelling in beginsel niet in overeenstemming is met de algemene publiekrechtelijke beginselen omdat erdoor geraakt wordt aan het beginsel van de eenheid van de verordenende macht en een rechtstreekse parlementaire controle ontbreekt. Bovendien ontbreken de waarborgen waarmee de klassieke regelgeving gepaard gaat, zoals die inzake de bekendmaking en de preventieve controle van de Raad van State, afdeling Wetgeving. Dergelijke delegaties kunnen dan ook enkel worden gebillijkt om praktische redenen en in de mate zij een zeer beperkte of een hoofdzakelijk technische draagwijdte hebben, en er mag worden van uitgegaan dat de instellingen die de

betrokken reglementering dienen toe te passen of er toezicht op uitoefenen, ook het best geplaatst zijn om deze met kennis van zaken uit te werken.⁷

De stellers van het ontwerp moeten dan ook nagaan waar nadere procedureregels vereist zijn en moeten die in het ontwerp zelf opnemen indien ze niet kunnen worden ingepast in de zo-even aangehaalde delegatiegrenzen. De rechtsgrond daartoe wordt geboden door artikel 43, vierde lid, van de wet van 7 mei 2017.

7.2.2. In het ontworpen artikel 45/1 wordt vermeld dat het FAGG een “naar behoren ontworpen kwaliteitsborgingssysteem” moet opzetten “dat gebaseerd is op het opstellen, beoordelen en bijwerken van procedures met betrekking tot inspecties inzake goede klinische praktijken” (zie over die laatste zinsnede opmerking 7.2.1). Aangezien in artikel 3, lid 1, van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 wordt bepaald dat de lidstaten “een naar behoren ontworpen kwaliteitsborgingssysteem [opzetten] om ervoor te zorgen dat de inspectieprocedures worden gevolgd en voortdurend worden gemonitord” en dat zij die kwaliteitsborgingssystemen actueel houden, zou beter worden aangesloten bij die formulering.

Ook hier geldt hetgeen is uiteengezet in opmerking 7.2.1 aangaande de mogelijke delegatie van regelgevende bevoegdheid aan het FAGG. In zoverre voor het kwaliteitsborgingssysteem regels moeten worden vastgesteld die niet kunnen worden gedelegeerd aan het FAGG, moeten ze in het ontwerp worden opgenomen en kan de rechtsgrond daarvoor, gelet op de samenhang met het uitvoeren van inspecties, eveneens worden geboden door artikel 43, vierde lid, van de wet van 7 mei 2017.

7.2.3. Aangezien ook artikel 4, lid 8, en artikel 7, lid 2, van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 een regelgevend optreden van de lidstaten lijken te vereisen, moeten in het ontwerp ook bepalingen worden opgenomen ter uitvoering van die bepalingen. Voor artikel 10, lid 1, tweede alinea, en lid 7, is dat op het eerste gezicht niet het geval, maar de stellers van het ontwerp kunnen zich ook daarvan het best vergewissen. Indien daarvoor geen rechtsgrond voorhanden is, zal die eerst moeten worden gecreëerd in de wet van 7 mei 2017.

7.2.4. Ten slotte moeten de stellers van het ontwerp ook nagaan of er uitvoeringsbepalingen moeten worden opgenomen, hetzij in de wet van 7 mei 2017, hetzij in dit ontwerp, ter uitvoering van gedelegeerde verordening (EU) 2017/1569,⁸ niet alleen wat betreft artikel 22 waar de gemachtigde al naar verwees, maar ook wat betreft andere bepalingen, zoals artikelen 17 en 20 tot 23. De rechtsgrond voor een opname van dergelijke uitvoeringsbepalingen in dit ontwerp wordt op het eerste gezicht geboden door de artikelen 42, § 2, en 43, vierde lid, van de wet van 7 mei 2017.

⁷ Zie ook adv.RvS 61.863/1/V van 5 september 2017 over een ontwerp dat heeft geleid tot het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 ‘tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’, opmerking 4.2.

⁸ Gedelegeerde verordening (EU) 2017/1569 van de Commissie van 23 mei 2017 ‘tot aanvulling van Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad door specificatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik en de regeling voor inspectie’.

7.3. Aangezien de zo-even aangehaalde aanvullingen van het ontwerp een nieuwe beleidsbeoordeling vergen door de stellers van het ontwerp, alsook een sluitend onderzoek van de rechtsgrond en de verhouding tot het Europees recht, moeten de gewijzigde of toegevoegde bepalingen, ter inachtneming van het voorschrift van artikel 3, § 1, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, aan de afdeling Wetgeving worden voorgelegd.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Aanhef

8. Gelet op hetgeen is uiteengezet over de rechtsgrond in opmerking 4, moet in het eerste lid van de aanhef ook worden verwezen naar artikel 41, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017. In voorkomend geval moet die verwijzing verder worden aangevuld ingevolge de opmerkingen 7.2.3 en 7.2.4.

Artikel 1

9. Het ontworpen artikel 6, § 1, tweede lid, tweede zin, van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 houdt in dat het Ethisch comité dat erkend is voor de beoordeling van proeven van fase I, rechtsgeldig beraadslaat in afwezigheid van de vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers, wanneer uit het protocol van de klinische proef blijkt dat de proef uitsluitend met patiënten zal worden uitgevoerd. Het is echter niet duidelijk of in dat geval wel een vertegenwoordiger van de patiënten aanwezig moet zijn overeenkomstig het huidige artikel 6, § 1, eerste lid, 3°, aangezien de vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers overeenkomstig het huidige artikel 5 lid is van het ethisch comité “onder of naast” de normale leden ervan. Indien de vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers dezelfde persoon is als de vertegenwoordiger van de patiënten, zou uit de ontworpen wijziging voortvloeien dat er ook geen vertegenwoordiger van de patiënten is om deel te nemen aan de beraadslaging, hetgeen strijdig zou zijn met artikel 6, § 2, eerste lid, 10°, van de wet van 7 mei 2017. De gemachtigde bevestigde dat dat niet de bedoeling is :

“Le Comité d'éthique qui procède à l'évaluation d'essais cliniques de phase I doit à la fois compter un représentant des patients et un représentant des volontaires sains. La formulation de l'article 5, al. 1^{er}, de l'arrêté royal (parmi ou en plus) pourrait cependant entraîner qu'un comité d'éthique indique que le représentant des patients est aussi le représentant des volontaires sains, même si ces deux qualités sont à priori antinomiques (patient vs. Volontaire sain). La formulation pourrait également impliquer qu'un comité d'éthique désigne un autre de ses membres comme représentant des volontaires sains, ce qui n'est pas non plus l'objectif.

Voici une proposition de nouvel article 5 pour éviter que le problème visé ci-dessus ne se pose.

‘Art. 5, § 1^{er}. Pour être agréé pour l'évaluation des essais de phase I, un Comité d'éthique doit contenir au moins, parmi ou en plus des membres visés à l'article 6, § 2, de la loi :

1° un membre témoignant d'une expertise probante en pharmacologie clinique ;

2° un membre témoignant d'une expertise probante dans l'évaluation ou la conduite des essais de phase I.

§2. Pour être agréé pour l'évaluation des essais de phase I, un Comité d'éthique doit par ailleurs contenir au moins, en plus des membres visés à l'article 6, § 2, de la loi et au paragraphe 1^{er}, un représentant des volontaires sains.

Le représentant des volontaires sains doit avoir participé à des essais cliniques de phase I. Il ne peut être un professionnel des soins de santé au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

Le représentant des volontaires sains ne peut pas participer en tant que participant dans les essais cliniques évalués par le Comité d'éthique dont il fait partie.’”

Met die ontworpen vervanging van artikel 5 van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 kan worden ingestemd.

Artikel 2

10. In het ontworpen artikel 29/1, eerste lid, 1°, van het koninklijk besluit van 9 oktober 2017 wordt vereist dat de expert in de kwaliteitscontrolesystemen “een certificering inzake goede klinische praktijken” heeft behaald. Op de vraag wat daarmee concreet wordt bedoeld, antwoordde de gemachtigde het volgende:

“Les bonnes pratiques cliniques sont celles visées à l'article 47 du règlement 536/2014, telles que détaillées par l'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Il n'existe pas de formations reconnues officiellement ni au niveau national (en BE ni, a priori, dans les autres EM), ni au niveau international (par l'ICH par exemple).

(...)

[I]l conviendrait effectivement d'accepter les preuves de formations suivies dans l'UE ou l'EEE.”

Ter wille van de rechtszekerheid is het toch raadzaam om de verwijzing enigszins te concretiseren door te verwijzen naar de relevante verordeningsbepaling, zodat duidelijker is dat die certificering ook kan berusten op een opleiding die is gevolgd in een andere lidstaat of EER-staat.

11. In de inleidende zin van het ontworpen artikel 29/1, derde lid, moet de zinsnede “bedoeld in artikel 9, §1, tweede lid” vervallen, zoals de gemachtigde beaamde.

Artikel 4

12. In de Nederlandse tekst van artikel 4 van het ontwerp moet het woord “corrigerende” in het in te voegen opschrift met een hoofdletter worden geschreven.

*

1. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973, la section de législation a fait porter son examen essentiellement sur la compétence de l'auteur de l'acte, le fondement juridique et l'accomplissement des formalités prescrites.

*

OBSERVATION PRELIMINAIRE

2. Compte tenu du moment où le présent avis est donné, le Conseil d'État attire l'attention sur le fait qu'en raison de la démission du Gouvernement, la compétence de celui-ci se trouve limitée à l'expédition des affaires courantes. Le présent avis est toutefois donné sans qu'il soit examiné si le projet relève bien des compétences ainsi limitées, la section de législation n'ayant pas connaissance de l'ensemble des éléments de fait que le Gouvernement peut prendre en considération lorsqu'il doit apprécier la nécessité d'arrêter ou de modifier des dispositions réglementaires.

*

PORTÉE DU PROJET

3. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis a pour objet de modifier 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'.

L'article 1^{er} du projet insère une disposition en vertu de laquelle, lorsqu'il ressort du protocole de l'essai clinique de phase I que ce dernier sera uniquement mené sur des patients, le Comité d'éthique agréé pour l'évaluation des essais de phase I délibère valablement en l'absence du représentant des volontaires sains.

L'article 2 insère dans le chapitre relatif au Collège¹ les articles 29/1 à 29/4, qui comportent les conditions de qualification permettant d'être nommé membre du Collège en tant qu'expert en systèmes de contrôle de qualité, ainsi que des dispositions concernant la procédure à suivre pour être nommé membre du Collège.

L'article 3 corrige une référence erronée.

¹ Il s'agit d'un organe indépendant qui coordonne le fonctionnement des Comités d'éthique et qui en assure la qualité (article 3, 5°, de la loi du 7 mai 2017 'relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain').

L'article 4 range l'article 45 de l'arrêté royal du 9 octobre 2017 dans une section 1 (« Mesures correctrices »), à ce jour manquante du chapitre 6. L'article 5 insère un nouvel article 45/1 dans la section 2 existante (« Inspection ») du même chapitre, l'AFMPS étant chargée de mettre en place un système de gestion de la qualité en application du règlement d'exécution (UE) 2017/556².

FONDEMENT JURIDIQUE

4. L'arrêté en projet trouve un fondement juridique dans les dispositions suivantes de la loi du 7 mai 2017 'relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain' :

<i>arrêté en projet</i>	<i>loi du 7 mai 2017</i>
article 1 ^{er}	articles 6, § 3, alinéas 1 ^{er} et 3
article 2 (article 29/1, en projet)	article 9, § 1 ^{er} , alinéa 6, deuxième phrase
article 2 (articles 29/2 à 29/4, en projet)	article 9, § 1 ^{er} , alinéa 6, première phrase
article 3	article 28
article 4	article 41, alinéa 1 ^{er}
article 5	Article 43, alinéa 4

5. L'article 29/4, 2°, en projet (article 2 de l'arrêté en projet), implique le traitement de données à caractère personnel relatives aux candidats membres du Collège. Interrogé sur le point de savoir quelle base légale peut être invoquée au regard du principe de légalité consacré à l'article 22 de la Constitution, le délégué a répondu ce qui suit :

« Il n'existe pas d'autre base légale que l'article 9, § 1^{er} et 2, de la loi du 7 mai 2017. La nomination des membres en fonction de leur expérience et de leur expertise ainsi que les incompatibilités prévues sous-entendent au minimum que ces données doivent être connues du ministre afin de procéder à la nomination des membres du Collège. (...) ».

Il peut être admis que le traitement de données à caractère personnel réglé dans la disposition en projet découle naturellement de la mise en œuvre des prescriptions relatives à la composition et aux modalités de nomination des membres du Collège, inscrites à l'article 9, § 1^{er}, alinéas 2 et 3, de la loi du 7 mai 2017, ce qui exclut la nécessité d'une base légale distincte pour régler le traitement des données à caractère personnel qui y sont directement liées.

² Règlement d'exécution (UE) n° 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 'sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil'.

6. Les articles 28, 41, alinéa 1^{er}, et 43, alinéa 4, de la loi, qui constituent le fondement juridique des articles 3 à 5 de l'arrêté en projet, n'entrent en vigueur qu'à la date à laquelle le règlement (UE) n° 536/2014³ sera d'application, conformément à son article 99, paragraphe 2⁴, ou antérieurement, à une date fixée par le Roi⁵. Le délégué a déclaré que l'intention n'est pas de faire entrer en vigueur ces dispositions légales plus tôt. Il faut alors compléter le projet par une disposition selon laquelle les articles 3 à 5 entrent en vigueur à la date visée à l'article 62, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017.

OBSERVATION GENERALES

7.1. L'article 45/1, en projet (article 5 du projet), parachève la mise en œuvre du règlement d'exécution (UE) 2017/556. Interrogé sur le point de savoir pourquoi la disposition en projet limite le système de gestion de la qualité à l'inspection des bonnes pratiques cliniques, alors qu'il semble devoir se déduire des dispositions pertinentes du règlement d'exécution précité qu'il s'agit d'inspections des essais cliniques en général⁶, le délégué a répondu ce qui suit :

« Le règlement 2017/556 ne concerne que les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques, comme en dispose son intitulé. Les bonnes pratiques cliniques sont en fait très larges et visent aussi bien les bonnes pratiques cliniques de l'ICH visées à l'article 47, al. 3 du règlement 536/2014 que les dispositions du règlement visées à l'article 47, al. 2, puisque les bonnes pratiques cliniques sont définies comme 'un ensemble d'exigences de qualité précises du point de vue éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'exécution, le suivi, l'audit, l'enregistrement, l'analyse et la notification d'essais cliniques garantissant la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique;' (art. 2, §2, 30), du règlement). Bon nombre de dispositions du règlement relèvent des bonnes pratiques cliniques : chapitres V à VIII, chapitre XI dans certains éléments, chapitre XII.

Ceci dit, le règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection prévoit également la mise en place d'un système de qualité (art. 22). Nous avons jugé que ce règlement ne nécessitait pas de mesures d'exécution en droit belge. Vu cependant sa proximité avec l'article du règlement 2017/556 que nous exécutons, il semble indiqué de prendre une mesure similaire.

Toutes les inspections possibles : bonnes pratiques et fabrication/importation des médicaments seront alors visées. (...) ».

³ 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 n° 2001/20/CE'.

⁴ Article 62, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017. À la question de savoir si l'on sait déjà quand le règlement sera applicable, le délégué a répondu : « Le développement du portail de l'Union prend beaucoup de temps. Le timing visé est toujours fin 2020 voire courant 2021 ».

⁵ Article 62, § 1^{er}, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017.

⁶ Tout comme à l'article 78 du règlement (UE) n° 536/2014, qui concerne les inspections effectuées par les États membres et dont le paragraphe 7 forme le fondement juridique du règlement d'exécution (UE) 2017/556.

À la question de savoir s'il avait déjà été donné exécution aux articles 4, paragraphe 8, 7, paragraphes 1 et 2, 9, paragraphes 1 et 4, et 10, paragraphe 7, du règlement d'exécution (UE) 2017/556 et, dans la négative, s'il ne s'impose pas de prévoir des dispositions en ce sens dans le projet à l'examen, le délégué a répondu ce qui suit :

« Pour ce qui concerne l'article 7, alinéas 1^{er} et 2, la transposition est effectuée par l'article 45/1 introduit par l'article 5 du projet soumis à l'avis du CE. Ces points sont introduits dans le système de qualité qui doit être mis en place par l'AFMPS.

Pour ce qui concerne les autres articles, je vous renverrais à la proposition de modification de la loi du 7 mai 2017 qui n'a pas pu être adoptée jusqu'à présent :

Dans l'article 4 de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain, un alinéa rédigé comme suit est inséré avant l'alinéa 1^{er} :

‘L'AFMPS est l'autorité administrative compétente pour l'application du règlement et de ses actes d'exécution et délégués’.

Alors que le règlement 2017/1569 fait bien référence aux autorités compétentes, le règlement 2017/556 fait (malheureusement) seulement référence aux Etats membres. L'idée est donc uniquement de préciser que l'AFMPS est l'autorité administrative compétente pour mettre en œuvre les obligations reprises dans ce règlement, comme dans le règlement CTR et ses actes d'exécution et délégués. Ces obligations nous semblent assez claires que pour ne pas nécessiter d'exécution plus particulière en droit belge ».

7.2.1. S'il est vrai que de nombreuses dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 concernent les bonnes pratiques cliniques et qu'il s'agit d'une notion large, il n'en demeure pas moins que, tant l'article 78 de ce règlement, que les articles 1^{er}, 2 et 6, pertinents, du règlement d'exécution (UE) 2017/556 ne sont pas limités à des inspections portant sur les bonnes pratiques cliniques mais ont un champ d'application plus large, à savoir des inspections permettant d'exercer un contrôle sur le respect des exigences du règlement (UE) n° 536/2014, qui ne concernent pas seulement les bonnes pratiques cliniques mais aussi, par exemple, la protection des droits et du bien-être des participants. La disposition en projet doit être élargie sur ce point.

À cela s'ajoute que, dans ce contexte, il ne suffit pas de prévoir que l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : l'AFMPS) rédige, évalue et met à jour des procédures relatives à ces inspections. S'il s'agit d'ainsi déléguer un pouvoir réglementaire à l'AFMPS, une telle délégation n'est pas admissible, dès lors que l'attribution d'un pouvoir réglementaire à un organisme public n'est en principe pas conforme aux principes généraux de droit public en ce qu'il est ainsi porté atteinte au principe de l'unité du pouvoir réglementaire et qu'un contrôle parlementaire direct fait défaut. En outre, les garanties dont est assortie la réglementation classique, telles que celles en matière de publication et de contrôle préventif exercé par la section de législation du Conseil d'État, sont absentes. Pareilles délégations ne se justifient dès lors que pour des raisons pratiques et dans la mesure où elles ont une portée très limitée ou principalement technique et où il peut être considéré que les organismes qui doivent appliquer la réglementation concernée ou la contrôler sont également les mieux placés pour l'élaborer en connaissance de cause ⁷.

⁷ Voir également l'avis C.E. 61.863/1/V du 5 septembre 2017 sur un projet devenu 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', observation 4.2.

Les auteurs du projet doivent dès lors examiner dans quelle mesure des règles de procédure sont requises et intégrer celles-ci dans le projet lui-même si elles ne peuvent pas s'accorder avec les limites de la délégation précisées ci-dessus. Le fondement juridique requis à cet effet se trouve dans l'article 43, alinéa 4, de la loi du 7 mai 2017.

7.2.2. L'article 45/1, en projet, mentionne que l'AFMPS doit « [mettre] en place un système de qualité approprié reposant sur la rédaction, l'évaluation et la mise à jour de procédures relatives à l'inspection des bonnes pratiques cliniques » (voir, au sujet de ce dernier membre de phrase l'observation 7.2.1). Dès lors que l'article 3, paragraphe 1, du règlement d'exécution (UE) 2017/556 dispose que les États membres « [mettent] en place un système de qualité approprié garantissant le respect et la surveillance constante des procédures d'inspection » et qu'ils veillent à ce que ces systèmes de gestion de la qualité soient régulièrement actualisés, mieux vaudrait suivre cette formulation.

Ici aussi, on se reportera à ce qui a été observé au point 7.2.1 concernant les conditions d'une éventuelle délégation de pouvoir réglementaire à l'AFMPS. Dans la mesure où le système de gestion de la qualité nécessite des règles dont l'établissement ne peut être délégué à l'AFMPS, elles doivent figurer dans le projet et, eu égard à la connexité avec l'exécution des inspections, le fondement juridique requis à cet effet peut également être trouvé dans l'article 43, alinéa 4, de la loi du 7 mai 2017.

7.2.3. Dès lors que les articles 4, paragraphe 8, et 7, paragraphe 2, du règlement d'exécution (UE) 2017/556 paraissent également exiger une intervention normative des États membres, on inscrira aussi dans le projet des dispositions portant exécution de ces dispositions. En ce qui concerne l'article 10, paragraphe 1, deuxième alinéa, et paragraphe 7, ce n'est à première vue pas le cas, mais il serait préférable que les auteurs du projet s'en assurent. Si aucun fondement juridique ne peut être trouvé à cet effet, il faudra préalablement en créer un dans la loi du 7 mai 2017.

7.2.4. Enfin, les auteurs du projet doivent également examiner s'il s'impose d'inscrire, soit dans la loi du 7 mai 2017, soit dans le projet à l'examen, des dispositions portant exécution du règlement délégué (UE) 2017/1569⁸, non seulement en ce qui concerne l'article 22 auquel le délégué a déjà fait référence, mais aussi en ce qui concerne d'autres dispositions, telles que les articles 17 et 20 à 23. À première vue le fondement juridique permettant de prévoir de telles dispositions d'exécution se trouve dans les articles 42, § 2, et 43, alinéa 4, de la loi du 7 mai 2017.

7.3. Dès lors que les ajouts au projet précités requièrent une appréciation politique nouvelle de la part des auteurs du projet, ainsi qu'un examen rigoureux du fondement juridique et de l'articulation avec le droit européen, les dispositions modifiées ou ajoutées doivent, conformément au prescrit de l'article 3, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, être soumises à la section de législation du Conseil d'État.

⁸ Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 'complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection'.

EXAMEN DU TEXTE

Préambule

8. Compte tenu de ce qui a été observé au point 4 concernant le fondement juridique, le premier alinéa du préambule visera également l'article 41, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017. Le cas échéant, cette référence sera encore complétée au regard des observations 7.2.3 et 7.2.4.

Article 1^{er}

9. L'article 6, § 1^{er}, alinéa 2, deuxième phrase, en projet, de l'arrêté royal du 9 octobre 2017 implique que, lorsqu'il ressort du protocole de l'essai clinique de phase I que ce dernier sera uniquement mené sur des patients, le Comité d'éthique agréé pour l'évaluation des essais de phase I délibère valablement en l'absence du représentant des volontaires sains. Il est cependant difficile d'apercevoir si, dans ce cas, conformément à l'article 6, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 3°, en vigueur, la présence d'un représentant des patients est effectivement requise, dès lors que, conformément à l'article 5 en vigueur, le Comité d'éthique doit contenir « parmi ou en plus » des membres ordinaires un représentant des volontaires sains. Si le représentant des volontaires sains est la même personne que le représentant des patients, la modification en projet aurait pour effet qu'il n'y aurait pas non plus de représentant des patients pour participer à la délibération, ce qui se heurterait à l'article 6, § 2, alinéa 1^{er}, 10°, de la loi du 7 mai 2017. Le délégué a confirmé que telle n'est pas l'intention :

« Le Comité d'éthique qui procède à l'évaluation d'essais cliniques de phase I doit à la fois compter un représentant des patients et un représentant des volontaires sains. La formulation de l'article 5, al. 1^{er}, de l'arrêté royal (parmi ou en plus) pourrait cependant entraîner qu'un comité d'éthique indique que le représentant des patients est aussi le représentant des volontaires sains, même si ces deux qualités sont a priori antinomiques (patient vs. Volontaire sain). La formulation pourrait également impliquer qu'un comité d'éthique désigne un autre de ses membres comme représentant des volontaires sains, ce qui n'est pas non plus l'objectif.

Voici une proposition de nouvel article 5 pour éviter que le problème visé ci-dessus ne se pose.

‘Art. 5, § 1^{er}. Pour être agréé pour l'évaluation des essais de phase I, un Comité d'éthique doit contenir au moins, parmi ou en plus des membres visés à l'article 6, § 2, de la loi :

1° un membre témoignant d'une expertise probante en pharmacologie clinique;

2° un membre témoignant d'une expertise probante dans l'évaluation ou la conduite des essais de phase I.

§2. Pour être agréé pour l'évaluation des essais de phase I, un Comité d'éthique doit par ailleurs contenir au moins, en plus des membres visés à l'article 6, § 2, de la loi et au paragraphe 1^{er}, un représentant des volontaires sains.

Le représentant des volontaires sains doit avoir participé à des essais cliniques de phase I. Il ne peut être un professionnel des soins de santé au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

Le représentant des volontaires sains ne peut pas participer en tant que participant dans les essais cliniques évalués par le Comité d'éthique dont il fait partie.' ».

Cette proposition de remplacement de l'article 5 de l'arrêté royal du 9 octobre 2017 peut être accueillie.

Article 2

10. L'article 29/1, alinéa 1^{er}, 1°, en projet, de l'arrêté royal du 9 octobre 2017 impose à l'expert en systèmes de contrôle de qualité d'avoir obtenu « une certification en matière de bonnes pratiques cliniques ». À la question de savoir ce qu'il faut concrètement entendre par là, le délégué a donné la réponse suivante :

« Les bonnes pratiques cliniques sont celles visées à l'article 47 du règlement 536/2014, telles que détaillées par l'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Il n'existe pas de formations reconnues officiellement ni au niveau national (en BE ni, a priori, dans les autres EM), ni au niveau international (par l'ICH par exemple).

(...)

[I]l conviendrait effectivement d'accepter les preuves de formations suivies dans l'UE ou l'EEE ».

Dans un souci de sécurité juridique, il paraît indiqué de préciser quelque peu la référence en visant la disposition pertinente du règlement, pour qu'il apparaisse plus clairement que cette certification peut également s'appuyer sur une formation suivie dans un autre État membre ou dans un État de l'EEE.

11. Dans la phrase introductive de l'article 29/1, alinéa 3, en projet, le segment de phrase « visés à l'article 9, §1^{er}, alinéa 2, » doit être omis, comme en a convenu le délégué.

Article 4

12. Dans le texte néerlandais de l'article 4 du projet, le mot « corrigerende », figurant dans l'intitulé à insérer, doit être écrit avec une majuscule.

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Astrid TRUYENS

Jo BAERT