CONSEIL D'ETAT
LEGISLATION
12 -06- 2019
RAAD VAN STATE
WETGEVING

ROYAUME DE BELGIQUE

KONINKRIJK BELGIE

63473/3

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

A tous, présents à et venir, Salut.

Filip, Koning der Belgen,

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

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'Inspectrice des Finances, donné le 19 mars 2019 ;

Gelet op het advies van het Inspecteur van Financiën, gegeven op 19 maart 2019;

Vu l'accord de la Ministre du Budget, donné le 2 mai 2019 ;

Gelet op het akkoord van de Minister van Begroting, gegeven op 2 mei 2019;

Vu l'avis 63.351/3 du Conseil d'Etat, donné le 22 mai 2018, en application de l'article 84, §1er, alinéa 1er, 2°, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

Gelet op het advies 63.351/3 van de Raad van State, gegeven op 22 mei 2018, met toepassing van artikel 84, §1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Vu l'avis 64.979/3 du Conseil d'Etat, donné le 5 février 2019, en application de l'article 84, §1er, alinéa 1er, 2°, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

Gelet op het advies 64.979/3 van de Raad van State, gegeven op 5 februari 2019, met toepassing van artikel 84, §1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Vu l'avis xx.xxx/x du Conseil d'Etat, donné le XX/XX/2019, en application de l'article 84, §1er, alinéa 1er, 2°, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

Gelet op het advies xx.xxx/x van de Raad van State, gegeven op XX/XX/2019, met toepassing van artikel 84, §1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Sur la proposition de la Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons:

Op de voordracht van de Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij:

Chapitre 1er. Définitions

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

1° « loi du 7 mai 2017 » : la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain ;

2° « 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 ;

3°« 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 ;

4°« 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.

Hoofdstuk 1. Definities

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

1° "wet van 7 mei 2017": de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

2° "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;

3° "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;

4° "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.

Chapitre 2. Principe de l'accréditation

Art. 2. 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 2. Principe van de accreditatie

Art. 2. De accreditatie geldt voor het adres en de lokalen waarvoor deze werd aangevraagd en toegekend en dit, voor een periode van drie jaar.

Art. 3. Un centre de phase I peut être accrédité s'il respecte les principes et lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques visés à l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014 et les exigences reprises en annexe.

Art. 3. Een centrum van fase I kan worden geaccrediteerd indien het de voorschriften en regels inzake goede klinische praktijken bedoeld in artikel 47 van Verordening (EU) nr. 536/2014 en de in de bijlage opgenomen vereisten naleeft.

Chapitre 3. Demande d'accréditation

Hoofdstuk 3. Accreditatieaanvraag

Art. 4. Le centre de phase I introduit la demande d'accréditation par le biais d'un formulaire dont le modèle est fixé par l'AFMPS.

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

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

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

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

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

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

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

Art. 4. Het centrum van fase I dient de accreditatieaanvraag in door middel van een formulier waarvan het model door het FAGG is vastgelegd.

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

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

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

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

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

6° het plan van de lokalen van het centrum van fase 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 :

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

b) la pharmacie ;

c) le laboratoire clinique;

9° le certificat d'accréditation du laboratoire du centre de phase I ou du laboratoire belge qui effectue les analyses relatives à la sécurité des participants 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, ou le certificat d'accréditation du laboratoire transfrontalier qui effectue les analyses relatives à la sécurité des participants pour le centre de phase I comme laboratoire de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai délivré par un organisme national d'accréditation, en application du règlement (CE) n°765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil ;

10° la liste des essais effectués pendant les trois années précédant la demande, précisant le numéro UE d'essai unique visé à l'article 81, §1er, al. 3, du règlement (UE) n° 536/2014, le titre du protocole de l'essai clinique, les médicaments expérimentaux ainsi que le type de participants inclus dans l'essai ;

11° la preuve de payement de la redevance visée à l'annexe VII, Titre 1er, Chapitre 17, D294, de la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des

8° desgevallend, elk contract tussen het centrum en:

a) het ziekenhuis dat ondersteuning verleent bij noodgevallen;

b) de apotheek;

c) het klinisch laboratorium;

9° het accreditatiecertificaat van het laboratorium van het centrum van fase I, of van het Belgisch laboratorium dat voor het centrum van fase I de analyses met betrekking tot de veiligheid van de proefpersonen uitvoert als beproevings- en kalibratielaboratorium of als medisch laboratorium, uitgereikt door BELAC in uitvoering van Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht, of het accreditatiecertificaat van het grensoverschrijdende laboratorium dat de analyses met betrekking tot de veiligheid van de proefpersonen uitvoert als beproevings- en kalibratielaboratorium of als medisch laboratorium, uitgereikt door een nationale accreditatie-instantie overeenkomstig Verordening (EG) nr. 765/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 9 juli 2008 tot vaststelling van de eisen inzake accreditatie en markttoezicht betreffende het verhandelen van producten en tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 339/93 van de Raad;

10° de lijst van proeven die gedurende de drie jaar voorafgaand aan de aanvraag zijn uitgevoerd, met vermelding van het uniek EU-proefnummer bedoeld in artikel 81, §1, derde lid, van Verordening (EU) nr. 536/2014, de titel van het protocol van de klinische proef, de geneesmiddelen voor onderzoek evenals het type deelnemers die in de proef zijn opgenomen;

11° het bewijs van betaling van de heffing bedoeld in bijlage VII, Titel 1, Hoofdstuk 17, D294, van de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor

produits de santé, insérée par la loi du 11 mars 2018 ;

12° toute autre pièce que le centre de phase I juge utile aux fins de l'accréditation.

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, ingevoegd bij de wet van 11 maart 2018;

12° elk ander bewijsstuk dat het centrum van fase I nuttig acht om de accreditering te staven.

Art. 5. 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.

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 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.

Art. 5. De indiening van de aanvraag geschiedt per aangetekende brief met ontvangstbewijs of elektronisch, volgens de regels die zijn vastgesteld door het FAGG.

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 Verordening (EU) nr. 910/2014 van 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. 6. 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.

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.

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.

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.

Art. 6. 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.

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.

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.

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. 7. 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 décision relative à la recevabilité de la demande.

Art. 7. 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 negentig dagen volgend op de beslissing over de ontvankelijkheid 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. 8. L'enquête sur l'exactitude des données fournies conformément à l'article 4 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 42, §1er, de la loi du 7 mai 2017.

Art. 8. Het onderzoek omtrent de juistheid van de overeenkomstig artikel 4 verstrekte 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 42, §1, van de wet van 7 mei 2017.

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

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

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

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

Art. 9. La personne visée à l'article 8, al. 1er rédige un rapport initial comprenant des conclusions motivées sur base de cette enquête quant à l'exactitude des données fournies conformément à l'article 4 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.

Art. 9. De in artikel 8, 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 4 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.

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 8, al. 1er un plan d'actions correctives et préventives. La vérification de la remédiation à toute déviation critique ou majeure peut entrainer une réinspection.

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 8, 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.

La personne visée à l'article 8, al. 1er 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 visé à l'alinéa 2 en l'absence de réponse du centre de phase I ou de remédiation à toute déviation critique ou majeure.

De in artikel 8, 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 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.

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.

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. 10. 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 9, al. 3.

Art. 10. De minister of zijn afgevaardigde verleent het accreditatiecertificaat binnen tien dagen te rekenen vanaf de ontvangst van het positieve inspectieverslag dat hem overeenkomstig artikel 9, derde lid, wordt meegedeeld.

Le ministre ou son délégué refuse le certificat d'accréditation dans les dix jours de la réception du rapport d'inspection

De minister of zijn afgevaardigde weigert het accreditatiecertificaat binnen tien dagen te rekenen vanaf de ontvangst van het negatieve

négatif qui lui est communiqué conformément à l'article 9, al. 3.

inspectieverslag dat hem overeenkomstig artikel 9, derde lid, wordt meegedeeld.

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

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

Art. 11. 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 4 à l'AFMPS, par le biais du formulaire établi par elle, dans les quinze jours suivant la modification.

Art. 11. 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 4, 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. 12. Le centre de phase I qui souhaite voir son accréditation renouvelée introduit la demande visée à l'article 4 au moins six mois avant l'échéance de son accréditation actuelle.

Art. 12. Het centrum van fase I dat zijn accreditatie wenst te hernieuwen, dient de in artikel 4 bedoelde aanvraag uiterlijk zes maanden voor het verstrijken van zijn huidige accreditatie in.

Chapitre 6. Retrait de l'accréditation

Art. 13. Le ministre ou son délégué retire l'accréditation lorsque le centre de phase I ne satisfait pas aux prescriptions de l'article 3.

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.

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.

Hoofdstuk 6. Intrekking van de accreditatie

Art. 13. De minister of zijn afgevaardigde trekt de accreditatie in wanneer een inspectie tot de conclusie komt dat het centrum van fase I niet voldoet aan hetgeen bepaald wordt in artikel 3.

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.

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 7. Dispositions finales

Art. 14. L'article 37, de la loi du 7 mai 2017 entre en vigueur à la date où le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE est applicable, conformément à l'article 99, alinéa 2, de ce règlement.

Art. 15. Le présent arrêté entre en vigueur à la date où le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE est applicable,

Hoofdstuk 7. Slotbepalingen

Art. 14. Het artikel 37, van de wet van 7 mei 2017 treedt in werking op de datum waarop de verordening (EU) Nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG van toepassing is, overeenkomstig artikel 99, tweede lid, van deze verordening.

Art. 15. Dit besluit treedt in werking op de datum waarop de verordening (EU) Nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG van toepassing is,

conformément à l'article 99, alinéa 2, de ce dernier.

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

Art. 16. Le ministre qui a la Santé publique dans ses compétence est chargé de l'exécution du présent arrêté.

overeenkomstig artikel 99, tweede lid, van deze verordening.

Het accreditatiesysteem wordt toegepast vanaf die datum.

Art. 16. 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 beschikt 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 neemt de noodzakelijke maatregelen 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 zijn gedekt 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 47 van Verordening (EU) nr. 536/2014.

1.4. Het centrum van fase I beschikt over een archiveringssysteem dat toelaat om documenten te bewaren die verband houden met klinische proeven die worden uitgevoerd in het centrum, in overeenstemming met artikel 58 van Verordening (EU) nr. 536/2014..

1.5. Het centrum van fase I beschikt over een systeem voor kwaliteitscontrole.

1.6. Voor elke activiteit van het centrum van fase I en voor elk aspect ervan beschikt het centrum van fase I over schriftelijke procedures. De schriftelijke procedures zijn in overeenstemming met de geldende regelgeving, in het bijzonder wat betreft de aspecten die een rechtstreekse impact hebben op de voorwaarden voor accreditatie. Voor elke schriftelijke procedure moet een geldigheidsduur vastgelegd worden; deze laatste wordt uiterlijk op de vervaldag herbevestigd of herzien.

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 de artikelen 61 van Verordening (EU) nr. 536/2014 en 38 van de wet van 7 mei 2017. Indien van toepassing bezit het centrum ook een vergunning voor de distributie van geneesmiddelen, in overeenstemming met artikel 12*ter* van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen.

1.8. Alle analyses van parameters die betrekking hebben op de veiligheid 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, of door een grensoverschrijdend medisch laboratorium of een beproevings- en kalibratielaboratorium dat geaccrediteerd is door een nationale accreditatie-instantie in de zin van de verordening (EG) Nr. 765/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 9 juli 2008 tot vaststelling van de eisen inzake accreditatie en

markttoezicht betreffende het verhandelen van producten en tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 339/93. Indien het geaccrediteerde laboratorium niet gevestigd is in het centrum van fase I, beschrijft het centrum de procedures voor de verwerking en de distributie van de afgenomen monsters, evenals de procedures voor de uitwisseling van analyseresultaten en de procedures inzake vertrouwelijkheid.

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

2.1. De toegang tot het centrum van fase I wordt gecontroleerd en is voorbehouden aan bevoegde personen. Ook de uitgangen worden gecontroleerd.

2.2. Het centrum van fase I beschikt in elk lokaal dat toegankelijk is voor de proefpersonen, inclusief douches en toiletten, en bij elk bed over een alarmknop waarmee het personeel kan worden opgeroepen, en die kan worden geactiveerd indien nodig. Deze oproepsystemen worden regelmatig getest en de testen worden gedocumenteerd. Lokalen die niet toegankelijk zijn voor proefpersonen, worden afgesloten .

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 beschikt het centrum van fase I over een noodknop om de wachtdienst van het centrum op te roepen die, indien nodig, een extern noodteam kan oproepen. Dit noodoproepsysteem wordt regelmatig getest en de testen worden gedocumenteerd.

2.5. Alle gebruikte medische hulpmiddelen in het centrum van fase I, zoals medische apparatuur en benodigdheden, laboratoriummateriaal en meetapparatuur, voldoen aan de eisen van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 met betrekking tot medische hulpmiddelen en van het koninklijk besluit van 14 november 2001 met betrekking tot medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek. Voor alle medische apparatuur en benodigdheden, laboratoriummateriaal en meetapparatuur evenals alle medische hulpmiddelen is een onderhoudscontract afgesloten wanneer dit nodig is om de goede werking ervan te waarborgen. De kalibraties, diensten en onderhoudsbeurten worden naar behoren gedocumenteerd.

2.6. De goede werking van alle essentiële uitrusting om de veiligheid van de proefpersonen en de kwaliteit van de bekomen gegevens te garanderen, wordt gewaarborgd. Voor deze apparatuur is een onderhoudscontract afgesloten wanneer dit nodig is om de goede werking ervan te waarborgen. De kalibraties, diensten en onderhoudsbeurten worden naar behoren gedocumenteerd.

2.7. Het materiaal voor de opslag van afgenomen monsters (koelkasten, diepvriezers) wordt regelmatig nagezien met behulp van geijkt temperatuursensor om een optimale bewaring van de monsters te verzekeren.

Hoofdstuk 3. Voorwaarden met betrekking tot het personeel

3.1. Het centrum van fase I beschikt over voldoende gekwalificeerd en ervaren medisch en verpleegkundig personeel 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 behoeften worden gedocumenteerd.

3.2. Indien het centrum van fase I beschikt over een eigen apotheek en/of een eigen medisch laboratorium of beproevings- en kalibratielaboratorium geaccrediteerd door BELAC overeenkomstig Boek VIII, titel 2, van het Wetboek van economisch recht, is er voldoende bijkomend gekwalificeerd personeel beschikbaar.

3.3. De kwalificatie van alle personeelsleden, vast of tijdelijk, tewerkgesteld in het centrum van fase I wordt gedocumenteerd en hun cv's zijn up-to-date. 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 hebben een relevante opleiding en bijscholing genoten en hebben relevante klinische ervaring, zoals bedoeld in de tabel opgenomen in punt 3.5., onder andere in het uitvoeren van klinische proeven van fase I. Het feit dat de artsen en/of tandartsen in staat zijn om te fungeren als hoofdonderzoeker wordt gedocumenteerd, in de functiebeschrijving en gestaafd door het cv en de bewijzen van relevante bijscholing en ervaring.

3.5. De onderstaande tabel geeft de bijscholing en ervaring 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***
Opleiding	Overeenstemmend met de vereisten van artikel 36 van de wet van 7 mei 2017	*Erkend diploma binnen de EU*
Bijscholing	*1° regelmatige vorming in de klinische farmacologie; of* *2° ervaring in de vroege fase van de ontwikkeling van geneesmiddelen ; of* *3° praktijkervaring op het gebied van de uitvoering van klinische proeven in de vroege ontwikkelingsfase.* *De opleidingen die vereist zijn om in het centrum van fase I te werken, zijn geïdentificeerd en*	*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.* *De opleidingen die vereist zijn om in het centrum van fase I te*

	gedocumenteerd. Dit omvat een opleiding in de basisreanimatie of reanimatie voor gevorderden, afhankelijk van het feit of een reanimatieteam al dan niet binnen acht minuten na een oproep ter plaatse kan zijn (zie punt 3.8.).	*werken, zijn geïdentificeerd en gedocumenteerd.*
Ervaring	*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 weesziekten, is een gedocumenteerde ervaring in de behandeling van deze ziekten gedurende de 5 laatste jaren voldoende.*	*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 is aangetoond, of zonder relevante ervaring maar de persoon volgt een opleidingsplan.*

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

3.7. Er is voldoende ervaren personeel dat een adequate opleiding genoten heeft aanwezig op de dagen waarop het geneesmiddel voor onderzoek wordt toegediend. Ten minste één personeelslid met een opleiding in basisreanimatie en in het gebruik van een defibrillator is te allen tijde aanwezig wanneer proefpersonen in het centrum van fase I verblijven. De aanwezigheid van het personeel in het centrum van fase I wordt gedocumenteerd.

3.8. <u>Reanimatie</u>

3.8.1. <u>Er kan een reanimatieteam ter plaatse zijn binnen acht minuten die volgen op een oproep</u>

3.8.1.1. Indien een reanimatieteam ter plaatse kan zijn binnen acht minuten volgend op een oproep, zijn er artsen die minstens een opleiding basisreanimatie hebben gevolgd en die ervaring hebben met de behandeling van medische urgenties ter plaatse 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 worden vastgelegd op basis van gegevens uit het protocol, het

onderzoekersdossier , het dossier van het geneesmiddel voor onderzoek of op basis van een risicobeoordeling ter plaatse. Zij houdt rekening met de verwachte farmacokinetische halfwaardetijden/of de verwachte farmacologische werkingsduur van het geneesmiddel voor onderzoek. Het centrum van fase I neemt deze factoren voor iedere klinische proef in overweging en gaat na of de opdrachtgever voldoende informatie dienaangaande heeft verstrekt.

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

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

3.8.2.1 Er moeten artsen die houder zijn van een titel van niveau 3 in de intensieve zorg 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 beschreven in punt 3.8.1.1. 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 twee verschillende manieren bewerkstelligen:

> 3.8.2.1.1 Artsen verbonden aan het centrum van fase I die houder zijn van een titel van niveau 3 in de intensieve zorgmoeten 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 die houder zijn van een titel van niveau 3 in de intensieve zorg en met dagelijkse ervaring in de urgentiegeneeskunde moeten op contractuele basis aanwezig zijn in het centrum van fase I op de dagen van toediening van een geneesmiddel voor onderzoek. Deze artsen moeten een opleiding over goede klinische praktijken en over de procedures binnen het centrum gekregen hebben en dienen op de hoogte te zijn van het protocol van de klinische proef. Deze artsen onder contract zijn niet de hoofdonderzoeker. 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 om pediatrische klinische proeven gaat, hebben de artsen een opleiding in pediatrische reanimatie gevolgd die gelijkwaardig is aan de in de punten 3.8.1 en 3.8.2 bedoelde opleidingen, afhankelijk van het feit of er al dan niet binnen acht minuten na een oproep een reanimatieteam ter plaatse kan zijn. Wanneer de artsen verbonden aan het centrum van fase I pediatrische medische urgenties behandelen, moeten ze een adequate opleiding en recente ervaring in dat domein kunnen aantonen. Er geldt een procedure 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

wordt gedocumenteerd en ondertekend zijn door de evaluatoren. Bewijs van regelmatige ervaring met medische urgenties wordt bewaard om aan te tonen dat de artsen ervaren en competent blijven om pediatrische urgenties op te lossen.

3.8.4. Het medisch personeel is in staat 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. Criteria met betrekking tot gezonde vrijwilligers en patiënten

4.1. Alle materiaal of middelen gebruikt voor informatie- en rekruteringscampagnes van gezonde vrijwilligers buiten elke klinische proef zijn onderworpen aan de voorafgaande goedkeuring door een Ethisch 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.

4.2. De verwerking van persoonsgegevens van gezonde kandidaat-vrijwilligers van het centrum van fase I gebeurt conform Verordening (EU) nr. 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad van 27 april 2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG.

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. Met instemming van de gezonde vrijwilliger brengt het centrum van fase I diens huisarts op de hoogte van diens deelname aan een klinische proef en bevraagt het de huisarts over het bestaan van eventuele contra-indicaties voor deelname aan een klinische proef.

4.6. Het centrum van fase I brengt de huisarts van de patiënt op de hoogte van diens deelname aan een klinische proef en bevraagt de huisarts over het bestaan van eventuele contra-indicaties voor deelname aan een klinische proef.

4.7. Het centrum van fase I beschikt over de contactgegevens van de proefpersonen om deze indien nodig te kunnen contacteren wanneer ze zich buiten het centrum van fase I bevinden.

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

5.1. Voor elke klinische proef bestaat er een schriftelijke overeenkomst tussen het centrum van fase I en de opdrachtgever(s). De schriftelijke overeenkomst legt, onder andere, de procedures en verantwoordelijkheden vast om de onderzoeker(s) onmiddellijk op de hoogte te kunnen brengen 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, conform artikel 41 van Verordening (EU) nr. 536/2014, op de hoogte te kunnen brengen van ernstige of ernstige en onverwachte bijwerkingen die optraden tijdens de klinische proef.

5.2. Voor de start van een klinische proef wordt er een formele risicobeoordeling en een strategie voor het beheersen en minimaliseren ervan opgezet. Het centrum van fase I controleert en beoordeelt dus permanent alle aspecten van de klinische proef , 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 bijwerkingen, de ernstige of ernstige en 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. De risicobeoordeling alsook de strategie m.b.t. risicobeheer en risicobeperking worden gedocumenteerd.

5.3. Bij elke klinische proef ontvangt elke proefpersoon een kaart 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 wordt de beslissing tot dosisescalatie en de mate van deze verhoging vastgelegd in een schriftelijke procedure, ook al is de dosisverhoging vastgelegd door het protocol. De beslissing tot dosisescalatie 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), die vóór gebruik een kwaliteitscontrole hebben ondergaan. Deze beslissing wordt genomen onder verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker in samenspraak met de opdrachtgever. De beslissing tot dosisescalatie wordt gedocumenteerd.

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

6.1. Alle medisch personeel wordt regelmatig opgeleid om bijwerkingen en ongewenste voorvallen te herkennen, observeren, registreren en behandelen. De opleidingen worden gedocumenteerd.

6.2. Voor aanvang van elke klinische proef worden de mogelijke bijwerkingen/ongewenste effecten en de aanpak ervan alsook het plan voor risicobeheer en -minimaliseringdoor het medisch personeel overlopen en wordt dit naar behoren gedocumenteerd.

6.3. Elke gelijktijdige behandeling vereist het akkoord van de verantwoordelijke onderzoeker en wordt naar behoren gedocumenteerd in het dossier van de proefpersoon.

6.4. Het centrum van fase I controleert bij elke klinische proef of er biomarkers kunnen worden gebruikt om bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek te detecteren, en of de mogelijkheden om deze te meten voorhanden zijn. Het centrum documenteert deze controles. Deze informatie is ook in het protocol aanwezig.

6.5. Een risicobeoordeling kan in sommige gevallen leiden tot aangepaste vereisten, bijvoorbeeld in centra van fase I die profylactische vaccins onderzoeken. In deze centra van fase I vormen acute anafylactische shock en immunogene reacties het belangrijkste risico en moeten deze kunnen worden beheerst. Gespecialiseerde centra van fase I moeten op de hoogte zijn van de typische problemen in hun vakgebied met betrekking tot een aandoening of de behandeling ervan die kunnen ontstaan in sommige klinische proeven met patiënten. Een voorbeeld is het optreden van het tumorlysissyndroom, dat op zich een teken van werkzaamheid is na de toediening van een antitumormiddel. Een behandeling is voorzien en beschreven in een schriftelijke procedure. Het gebruik van deze behandeling tijdens de klinische proeven wordt gedocumenteerd.

6.6. Het centrum van fase I is voorbereid op het identificeren en behandelen van voorzienbare bijwerkingen en ongewenste voorvallen, waaronder overmatige farmacologische effecten. Het centrum is ook voorbereid om onverwachte bijwerkingen of ongewenste voorvallen te identificeren en deze te beheersen door het opvolgen van vitale functies, elektrocardiogram, biochemische waarden, neurologische status, enzovoort, ook al zijn deze bijwerkingen of incidenten niet expliciet in het protocol opgenomen. Het centrum van fase I is in staat om aan te tonen dat het voorbereid is op de identificatie en de beheersing van bijwerkingen en incidenten.

Het centrum van fase I zal een beroep doen op een overeenkomst met een expert of zal een advies raadplegen en/of inwinnen met betrekking tot de bestudeerde molecule of de eventuele behandeling van een bijwerking of ongewenst voorval in de gevallen waarin het dit noodzakelijk acht.

6.7. De centra van fase I voeren de nodige maatregelen in om ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen op te sporen en zo vroeg mogelijk te behandelen. Observatie van de proefpersonen is noodzakelijk en betrokkenheid van artsen die gespecialiseerd zijn in het betrokken vakgebied, in het werkingsmechanisme en/of de verwachte toxiciteit moet voorzien

worden. Dit wordt gewoonlijk in het protocol gespecifieerd maar moet ook structureel worden voorzien. Dit wordt gedocumenteerd.

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

7.1. Er is een overeenkomst afgesloten 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 is op de hoogte 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 bewijst dat er communicatie mogelijk is en dat de 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 wordt/worden op de hoogte gebracht voor het begin van iedere nieuwe klinische proef met een geneesmiddel voor onderzoek en van de voorziene startdatum van de toedieningen. Het communicatiesysteem werkt ogenblikkelijk.

7.3. Bij overbrenging naar het ziekenhuis voorziet de procedure ook in de overdracht van het dossier van de proefpersoon evenals van het onderzoekersdossier zoals bedoeld in artikel 2, §2, 23., van Verordening (EU) nr. 536/2014, en van elk ander nuttig document of nuttige informatie voor de behandeling van de proefpersoon. De hulpdiensten kennen de behandeling die werd toegediend aan de proefpersoon. Indien een tegengif bestaat, is dit beschikbaar in het centrum van fase I.

7.4. De hulp van de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen is binnen 8 minuten volgend op de oproep in het centrum van fase I beschikbaar, of het centrum moet zelf in staat zijn om voor de behandeling te zorgen.

7.5. De noodprocedure wordt minstens één keer per jaar getest, 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, volstaande documentatie en evaluatie van zulke praktische gevallen. Minstens eens per jaar vindt een evaluatie en eventuele aanpassing van de procedure op basis van de totale ervaring plaats.

7.6. Er is een robuust en regelmatig getest systeem beschikbaar 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, waken het centrum en het ziekenhuis erover dat de gebruikelijke weg van het centrum naar de spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen van het ziekenhuis vrij toegankelijk is (bijvoorbeeld niet belemmerd door liften buiten gebruik, werken in de gangen enz.). Voor aanvang van een klinische proef wordt de voorbereiding op noodgevallen gecontroleerd (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, vindt een maandelijkse controle plaats of, indien van toepassing, met een andere periodiciteit die door een gedocumenteerde risicobeoordeling gerechtvaardigd wordt.

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

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 ander mobiel equivalent is verzegeld zodanig dat het gemakkelijk vast te stellen is (bijvoorbeeld door middel van een genummerd zegel) 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 wordt regelmatig nagekeken. Dit nazicht omvat de hierna vermelde punten en wordt gedocumenteerd.

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 vervaldata van de geneesmiddelen nog geldig zijn en of de apparatuur moet worden nagekeken;
d) indien een automatische uitwendige defibrillator (AED-apparaat) aanwezig is, of het onderhoud en het nazicht na verkoop en het eventuele gebruik volgens de richtlijnen van de fabrikant gebeuren. Er dient minstens een batterijtest, nazicht van de vervaldatum van de electroden en van het apparaat, evenals, desgevallend, een autotest te worden uitgevoerd; en
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) In het geval van een automatische externe defibrillator (AED) wordt er wekelijks een nazicht van de batterij uitgevoerd en, desgevallend, een autotest.
b) De goede werking van andere types defibrillatoren moet elke maand worden nagekeken, behalve wanneer een risicobeoordeling een andere frequentie rechtvaardigt.

7.12. Apparatuur voor continue niet-invasieve meting voor regelmatige opvolging van de proefpersonen is aanwezig en omvat het volgende:
a) een elektrocardiograaf;
b) een pulsoximeter; en
c) de nodige apparatuur voor het meten van de vitale functies zoals bloeddruk, hartritme en temperatuur.

Overeenkomstig de risicobeoordeling wordt de werking van deze apparatuur voor aanvang van de klinische proef getest, of regelmatig indien het gaat om centra van fase I die voortdurend klinische proeven uitvoeren.

7.13. De spoeddienst en/of de afdeling intensieve zorgen van het ziekenhuis dat ondersteuning biedt of de 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, zijn telefonisch of op een andere snelle manier bereikbaar. Het centrum van fase I moet kunnen aantonen dat het deze optie altijd overweegt en dat het noodzakelijke wordt gedaan om deze specialisten te betrekken, zonder dat hun aanwezigheid in het centrum vereist is.

7.14. Er is een schriftelijke procedure voor de identificatie en behandeling van bijwerkingen en ongewenste voorvallen opgesteld. Voor het beheer 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 dispose 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 prend 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 47 du règlement (UE) n° 536/2014.

1.4. Le centre de phase I dispose d'un système d'archivage permettant de conserver les documents liés aux essais cliniques conduits dans le centre conformément à l'article 58 du règlement (UE) n° 536/2014.

1.5. Le centre de phase I dispose d'un système de contrôle de qualité.

1.6. Le centre de phase I dispose de procédures écrites pour chacune de ses activités et pour chaque aspect de celles-ci. Les procédures écrites répondent à la réglementation en vigueur, en particulier en ce qui concerne les aspects qui ont directement un impact sur les conditions d'accréditation. Une durée de validité est fixée pour chaque procédure écrite ; celle-ci est 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, respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication et dispose, le cas échéant, d'une autorisation de fabrication pour ces opérations, conformément aux articles 61 du règlement (UE) n° 536/2014 et 38 de la loi du 7 mai 2017. 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 est 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 ou un laboratoire de biologie médicale ou d'étalonnage et d'essai transfrontalier, agréé par un organisme national d'accréditation au sens du règlement (CE) n° 765/2008 du Parlement européen et du Conseil du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n° 339/93 du Conseil. Si le laboratoire accrédité n'est pas localisé dans le centre de phase I, le centre décrit 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. Les entrées au centre de phase I sont contrôlées et limitées aux personnes autorisées. Les sorties sont également contrôlées.

2.2. Le centre de phase I dispose 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 sont régulièrement testés et les tests sont documentés. Les locaux auxquels les participants à l'essai clinique n'ont pas accès sont fermés.

2.3. En cas d'urgence, le personnel doit pouvoir ouvrir de l'extérieur les toilettes, salles de bain ou d'éventuels autres locaux où des participants aux essais cliniques pourraient se retirer.

2.4. Le centre de phase I dispose dans chaque local accessible aux participants d'un bouton d'urgence permettant d'appeler l'équipe de garde du centre qui est en mesure, le cas échéant, d'appeler une équipe d'urgence extérieure. Ce système d'appel urgent est régulièrement testé et les tests sont 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, sont conformes aux exigences de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux et de l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Le matériel et l'équipement médical, de laboratoire ou d'enregistrement de paramètres ainsi que tout autre dispositif médical fait l'objet d'un contrat d'entretien lorsque ceci est requis pour garantir son bon fonctionnement. Les calibrages, services et entretiens sont documentés.

2.6. Le bon fonctionnement de tout matériel essentiel pour garantir la sécurité des participants aux essais cliniques et la qualité des données est assuré. Ce matériel fait l'objet d'un contrat d'entretien lorsque ceci est requis pour garantir son bon fonctionnement. Les calibrages, services et entretiens sont documentés.

2.7. Le matériel de stockage des échantillons prélevés (frigos, congélateurs) est régulièrement contrôlé à l'aide d'une sonde de température calibrée, afin d'assurer une conservation optimale des échantillons.

Chapitre 3. Critères liés au personnel

3.1. Le centre de phase I dispose d'un personnel médical et infirmier 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 présents 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 documentés.

3.2. Si le centre de phase I dispose de sa propre pharmacie et/ou de son propre 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, du personnel supplémentaire qualifié et en nombre suffisant est disponible.

3.3. La qualification de tout le personnel, permanent et temporaire, occupé dans le centre de phase I est documentée et leurs CV sont 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 une formation, une formation continue et une expérience clinique pertinentes, telles que visées dans le tableau repris au point 3.5., entre autres dans la conduite d'essais cliniques de phase I. Le fait que les médecins et/ou dentistes peuvent intervenir en tant qu'investigateur principal est documenté, dans la description de fonction, et étayé par le CV et les preuves, de formation continue et d'expérience pertinentes..

3.5. Le tableau suivant présente la formation continue et l'expérience 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	*Diplôme reconnu au sein de l'UE*
Formation continue	*1° formation régulière en pharmacologie clinique ; ou* *2° expérience en phase de développement précoce de médicaments ; ou* *3° expérience de terrain en matière de conduite d'essais cliniques en développement précoce.* *Les formations qui sont exigées pour travailler dans le centre de phase I sont identifiées et documentées. Ceci comprend une formation en réanimation de base ou* une formation en réanimation avancée, selon qu'une équipe de réanimation peut être ou non sur place dans	*Formation régulière en développement précoce de médicaments ou expérience de terrain dans l'exécution d'essais cliniques en développement précoce.* *Les formations qui sont exigées pour travailler dans le centre de phase I sont identifiées et documentées.*

	les huit minutes qui suivent un appel (voir point 3.8.).	
Expérience	*L'investigateur principal a participé comme investigateur ou investigateur principal à des essais cliniques de phase I pertinents pour l'essai clinique 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 traitement de ces maladies au cours des cinq années précédente est suffisante.*	*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 est démontrée, ou sans expérience pertinente mais la personne fait l'objet d'un plan de formation.*

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

3.7. Un personnel expérimenté et disposant de la formation appropriée est présent en nombre suffisant 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 est présent à tout moment lorsque des participants à un essai clinique séjournent dans le centre de phase I. La présence du personnel au centre de phase I est documentée.

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 sont 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 pour l'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 considère ces facteurs pour chaque essai clinique et vérifie 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, est 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 comprend 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.

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 porteurs d'un titre professionnel de niveau 3 en soins intensifs 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 au point 3.8.1.1.. 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 deux manières différentes:

> 3.8.2.1.1 Les médecins liés au centre de phase I porteurs d'un titre professionnel de niveau 3 en soins intensifs doivent 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 porteurs d'un titre professionnel de niveau 3 en soins intensifs disposant d'une expérience quotidienne en médecine d'urgence doivent, sur base contractuelle, être présents au centre de phase I lors des jours d'administration d'un médicament expérimental. 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 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 ont suivi une formation équivalente en réanimation pédiatrique à celles visées aux points 3.8.1. et 3.8.2., en fonction du fait qu'une équipe de réanimation puisse être présente, ou non, sur place dans les huit minutes qui suivent un appel. Lorsque les médecins liés au centre de phase I se chargent des urgences médicales pédiatriques, ils doivent alors démontrer une formation adéquate et une expérience récente dans ce domaine. Une procédure permettant une détermination continue de compétence dans ce domaine s'applique. Cette procédure peut s'appuyer sur un *peer review*, un audit ou des moyens semblables. L'évaluation continue est documentée et signée par les évaluateurs. Une preuve d'expérience régulière en matière d'urgences médicales est conservée pour prouver que ces médecins restent expérimentés et compétents pour gérer des cas d'urgence pédiatrique.

3.8.4. Le personnel clinique est 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 relatifs aux volontaires sains et aux patients

4.1. Tout matériel ou moyen utilisé pour des campagnes d'information et de recrutement de volontaires sains en dehors de tout essai clinique, est préalablement soumis à l'approbation d'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.

4.2. Le traitement des données personnelles des volontaires sains potentiels du centre de phase I respecte le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE.

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. Avec l'accord du volontaire sain, le centre de phase I informe son médecin généraliste de sa participation à un essai clinique et interroge le médecin généraliste sur l'existence d'éventuelles contrindications à une participation à un essai clinique.

4.6. .Le centre de phase I informe le médecin généraliste du patient de sa participation à un essai clinique et interroge le médecin généraliste sur l'existence d'éventuelles contrindications à une participation à l'essai clinique.

4.7. Le centre de phase I dispose des coordonnées de contact des participants aux essais cliniques afin de les contacter lorsqu'ils sont en dehors du centre de phase I en cas de nécessité.

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

5.1. Tout essai clinique fait l'objet d'un contrat écrit entre le centre de phase I et le(s) promoteur(s). Le contrat écrit 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 41 du règlement (UE) n° 536/2014, et éventuellement d'autres investigateurs qui effectuent des essais cliniques avec le médicament expérimental, d'effets indésirables graves ou graves et inattendus apparus au cours de l'essai clinique.

5.2. Avant le début de l'essai clinique, une évaluation formelle du risque et une stratégie de gestion et de minimisation du risque est mise en place. Le centre de phase I vérifie et évalue tous les aspects de l'essai clinique en permanence, indépendamment du promoteur. Cela comprend toutes les données non cliniques et pharmacologiques. Cela concerne, 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, les effets indésirables graves ou graves et inattendus et les événements indésirables (graves), la disponibilité de moyens éventuels pour le traitement d'effets indésirables et d'événements indésirables ou pour utilisation en cas d'urgence et la nécessité éventuelle d'occupation de personnel supplémentaire ou spécialisé ou de toute formation. L'évaluation du risque et la stratégie de gestion et de minimisation du risque est documentée.

5.3. Lors de chaque essai clinique, le participant reçoit une carte 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, la décision d'escalade de doses et la définition de l'importance de cette augmentation font l'objet d'une procédure écrite, même si l'augmentation de la dose est établie par le protocole. La décision d'escalade de doses 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), qui auront subi un contrôle de qualité avant leur utilisation. Cette décision se fait sous la responsabilité de l'investigateur principal, en consultation avec le promoteur. La décision d'escalade de doses est documentée.

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

6.1. Tout le personnel clinique est régulièrement formé à la reconnaissance, l'observation, l'enregistrement et la prise en charge des effets et des événements indésirables. Les formations sont documentées.

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 gestion et de minimisation du risque est organisée pour le personnel clinique et est dûment documentée.

6.3. Toute administration de traitement concomitant ne se fait qu'avec l'accord de l'investigateur responsable et est dûment documentée dans le dossier du participant.

6.4. Le centre de phase I 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. Le centre documente ces vérifications. Ces informations sont également 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 risque principal et ceux-ci doivent pouvoir être gérés. Les centres de phase I spécialisés doivent connaître les problèmes caractéristiques de leur domaine d'expertise liés à une pathologie ou à son traitement, qui 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. Un traitement est prévu et décrit dans une procédure écrite. L'utilisation de ce traitement pendant les essais cliniques est documentée.

6.6. Le centre de phase I est préparé à l'identification et au traitement d'effets indésirables et d'événements indésirables prévisibles, y compris des effets pharmacologiques trop importants. Le centre est également préparé à identifier des effets indésirables ou incidents indésirables inattendus et à les gérer en suivant signes vitaux, électrocardiogramme, valeurs biochimiques, statut neurologique, etc. même si ces effets indésirables ou incidents ne figurent pas explicitement dans le protocole. Le centre de phase I est capable de prouver sa préparation quant à l'identification et à la gestion des effets indésirables et des incidents.

Le centre de phase I recourra à un accord avec un expert, à la consultation et/ou au le recueil d'un avis relatifs à la molécule étudiée ou au traitement éventuel d'un effet ou incident indésirable dans les cas où il aura jugé que ceci s'avère nécessaire.

6.7. Les centres de phase I mettent en place les mesures nécessaire pour détecter les effets indésirables graves et les événements indésirables graves et les traiter le plus tôt possible. 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 est documenté.

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

7.1. Un accord est 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 est 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 prouve 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 sont informés avant le début de chaque nouvel essai avec un nouveau médicament expérimental et du début prévu des administrations. Le système de communication fonctionne instantanément .

7.3. En cas de transfert vers l'hôpital, la procédure prévoit également le transfert du dossier du participant ainsi que de la brochure pour l'investigateur visée à l'article 2, §2, 23., du règlement (UE) n° 536/2014et tout autre document ou toute information utile à la prise en charge du participant. Les services de secours connaissent le traitement administré au participant. Si un antidote existe, il est disponible dans le centre de phase I.

7.4. L'aide du service des urgences et/ou des soins intensifs est 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 est 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 sont suffisantes. Une évaluation, et une adaptation éventuelle de la procédure, est effectuée 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 est en place.

7.7. Pendant les périodes de présence de participants dans le centre de phase I, le centre et l'hôpital veillent à ce que le parcours habituel du centre vers le service des urgences et/ou des soins intensifs 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 est 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 se fairt mensuellement ou, le cas échéant, avec une autre périodicité, justifiée par une évaluation du risque documentée.

7.8. Un chariot d'urgence ou équivalent mobile facilement et rapidement accessible est disponible. Il doit pouvoir être amené rapidement à l'endroit nécessaire. Il est pourvu de médicaments et dispositifs médicaux tels qu'exigés par le service des urgences et/ou de soins intensifs qui fournit une aide d'urgence au centre de phase I. Le chariot est de préférence organisé sur le modèle de ceux du service des urgences/de soins intensifs afin de faciliter le travail et l'efficacité de l'équipe d'intervention extérieure. Il contient 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 ; et
h) un calendrier des dates de vérification du bon fonctionnement de l'équipement.

7.9. Le chariot d'urgence ou équivalent mobile est 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 est vérifié régulièrement. Cette vérification inclût les points ci-dessous et est documentée.

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) lorsqu'un défibrillateur externe automatique (appareil AED) est présent, si l'entretien et le contrôle après-vente et l'utilisation éventuelle sont 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 que, le cas échéant, un autotest doivent au minimum être réalisés ; et
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) Dans le cas d'un défibrillateur externe automatique (appareil AED), une vérification de la batterie et, le cas échéant, un autotest sont effectués chaque semaine.
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 est présent et comprends les éléments suivants :

a) un électrocardiographe ;
b) un pulsoxymètre ; et
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 est vérifié avant le lancement d'un essai clinique, ou régulièrement dans des centres de phase I qui conduisent en permanence des essais cliniques.

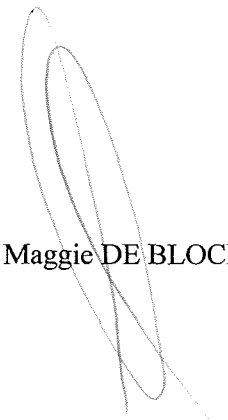
7.13. Le service des urgences et/ou de soins intensifs de l'hôpital qui offre son support ou les médecins spécialisés en intoxications ou dans le(s) domaine(s) cible(s) des effets pharmacologiques ou toxicologiques du produit à tester sont joignables par téléphone ou tout autre moyen de contact rapide. 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. Une procédure écrite d'identification et de traitement des effets et événements indésirables est établie et tient compte des spécificités en fonction du mode d'administration du médicament expérimental. 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