

Art. 4. Een artikel 5^{septimo}, luidend als volgt, wordt opgenomen in hetzelfde koninklijk besluit :

« Art. 5^{septimo}. Er wordt een speciale postzegel uitgegeven, ter waarde van 15 F, gewijd aan het thema « Kinderen, acteurs van de toekomst ». »

Art. 5. Onze Vice-Eerste Minister en Minister van Verkeerswezen en Overheidsbedrijven is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 9 november 1992.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Vice-Eerste Minister
en Minister van Verkeerswezen en Overheidsbedrijven,
G. COËME

Art. 4. Un article 5^{septimo}, rédigé comme suit, est inséré dans le même arrêté royal :

« Art. 5^{septimo}. Il est émis un timbre-poste spécial, à la valeur de 15 F, consacré au thème « Les enfants, acteurs de l'avenir ». »

Art. 5. Notre Vice-Premier Ministre et Ministre des Communications et des Entreprises publiques est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 9 novembre 1992.

BAUDOIN

Par le Roi :
Le Vice-Premier Ministre
et Ministre des Communications et des Entreprises publiques
G. COËME

**MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN LEEFMILIEU**

N. 92 — 2989

[S—C 25253]

22 SEPTEMBER 1992. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

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

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, gewijzigd door de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen inzonderheid op artikel 2, gewijzigd door de koninklijke besluiten van 3 juli 1984, 6 juli 1987, 21 september 1987 en 6 april 1988;

Gelet op het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, gewijzigd door het koninklijk besluit van 6 juli 1987;

Gelet op de richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd door de wetten van 9 augustus 1980, 16 juni 1989 en 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het in uitvoering van hogervermelde EEG richtlijnen dringend is onmiddellijk in het Belgisch recht de normen en voorschriften van toepassing op geneesmiddelen voor menselijk gebruik te bekrachtigen ten einde de registratieaanvragers in staat te stellen een passend dossier samen te stellen;

Op de voordracht van Onze Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De bijlagen 1, 2 en 3 van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik worden vervangen door de bijlage aan dit besluit.

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 3. Onze Minister van Maatschappelijke Integratie, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 22 september 1992.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Minister van Maatschappelijke Integratie,
Volksgezondheid en Leefmilieu,
Mevr. L. ONKELINX

**MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE
ET DE L'ENVIRONNEMENT**

F. 92 — 2989

22 SEPTEMBRE 1992. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain

BAUDOIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments notamment l'article 2, modifié par les arrêtés royaux des 3 juillet 1984, 6 juillet 1987, 21 septembre 1987 et 6 avril 1988;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, modifié par l'arrêté royal du 6 juillet 1987;

Vu la directive 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par les lois du 9 août 1980, 16 juin 1989 et 4 juillet 1989;

Vu l'urgence;

Considérant qu'en exécution des directives CEE susmentionnées, il est urgent de confirmer immédiatement en droit belge les normes et protocoles applicables aux médicaments à usage humain afin de permettre aux demandeurs d'enregistrement de constituer un dossier approprié;

Sur la proposition de Notre Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. Les annexes 1, 2 et 3 de l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain sont remplacées par l'annexe au présent arrêté.

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 3. Notre Ministre de l'Intégration sociale, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 22 septembre 1992.

BAUDOIN

Par le Roi :
La Ministre de l'Intégration sociale,
de la Santé publique et de l'Environnement,
Mme L. ONKELINX

Bijlage

INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1989 betreffende de registratie van geneesmiddelen vergezeld moet gaan, dienen in vier delen te worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en rekening houdend met de door de Commissie van de Europese Gemeenschappen gepubliceerde richtsnoeren in « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap », deel II : « Mededeling aan aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de Lid-Staten van de Europese Gemeenschap ».

Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen dient de aanvrager rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen, die door de Commissie zijn gepubliceerd in « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap », deel III en supplementen : « Richtsnoeren inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik ».

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of deze voor het produkt positief of negatief is, dient in de aanvraag te worden vermeld. In het bijzonder dienen alle relevante details omtrent onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met het geneesmiddel te worden vermeld. Bovendien moeten, om toezicht te houden op de beoordeling van baten en risico's na de verlening van de vergunning, alle veranderingen van de gegevens in het dossier, alle informatie die niet in de oorspronkelijke aanvraag is vermeld en alle farmacovigilantieverslagen aan de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft, hierna de Minister genoemd, worden meegedeeld.

Het algemene gedeelte van deze bijlage bevat de eisen voor alle categorieën geneesmiddelen; daarnaast zijn er hoofdstukken met aanvullende bijzondere eisen voor radiofarmaceutica en voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene producten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen. De aanvullende bijzondere eisen voor biologische geneesmiddelen zijn tevens van toepassing op geneesmiddelen die worden vervaardigd via procédés die zijn genoemd in lijst A en lijst B, eerste streepje, van de bijlage van Richtlijn 87/22/EEG.

De onderzoeken bij dieren dienen in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad (PB nr. L 358 van 18/12/1986) te worden uitgevoerd.

DEEL 1. — *Samenvatting van het dossier*

A. Administratieve gegevens

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam van het werkzame bestanddeel of de namen van de werkzame bestanddelen te worden vermeld, alsmede de farmaceutische vorm, de toedieningsweg, de sterkte en de uiteindelijke aanbiedingsvorm, met inbegrip van de verpakking.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikanten en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindprodukt en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen), alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de invoerder.

De aanvrager dient te vermelden hoeveel delen documentatie ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën te worden gevoegd van de vergunning voor de fabricage, zoals gedefinieerd in artikel 16 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad of voorzien door het koninklijk besluit van 6 juni 1980 betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, alsmede een lijst van landen waar vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het produkt overeenkomstig artikel 4bis van Richtlijn 65/65/EEG, zoals deze door de Lid-Staten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

Annexe

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation introduite en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1989 relatif à l'enregistrement des médicaments sont présentés en quatre parties, conformément aux prescriptions de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission des Communautés européennes dans « La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne », volume II : « Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain dans les Etats membres de la Communauté européenne ».

Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent compte des notes explicatives communautaires relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments publiées par la Commission dans « La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne », Volume III et ses suppléments : « Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain ».

Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacotoxicologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament. En outre, afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier, toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original et tous les rapports de pharmacovigilance sont transmis au Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions, ci-après dénommé le Ministre.

La présente annexe contient des paragraphes à caractère général dont les dispositions s'appliquent à toutes les catégories de médicaments auxquels s'ajoutent des paragraphes définissant les dispositions spéciales supplémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les dispositions spéciales supplémentaires relatives aux médicaments biologiques s'appliquent également aux médicaments obtenus à l'aide des procédés mentionnés à la liste A et au premier tiret de la liste B de l'annexe de la directive 87/22/CEE.

Les essais sur les animaux doivent être exécutés en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil (JO n° L 358 du 18.12.1986).

1^{re} PARTIE. — *Resumé du dossier*

A. Renseignements d'ordre administratif

Le médicament faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et le nom du ou des principes actifs ainsi que par la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants du ou des principes actifs), et le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le nombre de volumes de documentation présentés à l'appui de sa demande et, le cas échéant, les échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif copie de l'autorisation de fabriquer définie à l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil ou prévue par l'arrêté royal du 6 juin 1980 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, copie de tous les résumés des caractéristiques du produit selon l'article 4bis de la directive 65/65/CEE tels qu'approuvés par les Etats membres et la liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée.

B. Samenvatting van de kenmerken van het produkt

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 2ter van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen een wetenschappelijke bijsluiter voor te stellen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager monsters of modellen van de verpakking, de etikettering en de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

C. Rapporten van deskundigen

Overeenkomstig artikel 2 van voornoemd koninklijk besluit van 3 juli 1969 moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over, respectievelijk, de chemische, farmaceutische en biologische documentatie, de toxicologisch-farmacologische documentatie en de klinische documentatie.

Dit rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de kwaliteit van het produkt en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. Het dient zo te worden geformuleerd dat de lezer een goed inzicht kan krijgen in de eigenschappen, de kwaliteit, de voorgestelde specificaties en controlemethoden, de veiligheid, de werkzaamheid, de voordelen en de nadelen van het produkt.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage van het rapport kort te worden samengevat, indien mogelijk tevens in de vorm van tabellen of grafieken. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen te bevatten naar de informatie in de hoofddocumentatie.

Elk rapport dient te worden opgesteld door een persoon met afdoende kwalificaties en ervaring. Het rapport wordt door de deskundige geadateerd en getekend en dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens dient te worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

DEEL 2. — Chemisch, farmaceutisch en biologisch onderzoek van geneesmiddelen

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van validatieonderzoek worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven, zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of de farmacopee van een Lid-Staat van de EEG, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

1.1. Onder « kwalitatieve samenstelling » van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan de benaming of de beschrijving van :

- het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen;
- het bestanddeel of de bestanddelen van de recipiënten, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen enz.;

- de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, capsules voor rectale toediening enz.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten, waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur propose une notice scientifique du produit conformément à l'article 2ter de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

En outre, le demandeur fournit des échantillons ou des maquettes de l'emballage, des étiquettes et des notices pour le médicament en question.

C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 précité, des rapports d'experts doivent être présentés respectivement sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique, la documentation pharmacotoxicologique et la documentation clinique.

Le rapport d'expert doit consister en une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais faits sur l'animal et sur l'homme et doit mettre en évidence toutes les données pertinentes pour cette évaluation. Il doit être rédigé de manière telle que le lecteur comprenne clairement les propriétés, la qualité, les méthodes de contrôle et les spécifications proposées, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du produit.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert; y sont joints, chaque fois que possible, des tableaux ou des graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises à l'information contenue dans la documentation de base.

Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert; il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont déclarés.

2e PARTIE. — Essais chimiques, pharmaceutiques et biologiques des médicaments

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées; les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la Pharmacopée européenne ou la pharmacopée d'un Etat membre de la CEE, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

A. Composition qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Composition qualitative

1.1. Par « composition qualitative » de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs,
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsionnants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.

- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

1.2. In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder het werkzame bestanddeel verstaan dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. Er moeten details worden vermeld omtrent de bron van de radionuclide. Daarnaast moet worden aangegeven welke stoffen essentieel zijn voor de radioactieve labeling.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochter-radionuclide als werkzaam bestanddeel beschouwd.

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 2 van voornoemd koninklijk besluit, verstaan :

— bij produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één van de Lid-Staten van de EEG : de hoofdenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;

— bij andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;

— bij kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend in het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen, zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

3. Kwantitatieve samenstelling

3.1. Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling » van de werkzame bestanddelen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elk werkzaam bestanddeel het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Eenheden van biologische activiteit dienen te worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer door de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, dient deze te worden gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, dienen de eenheden van biologische activiteit zodanig te worden uitgedrukt, dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen.

Zoveel mogelijk dient de biologische activiteit per massa-eenheid te worden vermeld.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

— bij injecteerbare preparaten : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt;

— bij geneesmiddelen, die in druppelvorm worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel corresponderend met het aantal druppels per ml of per g van de bereiding;

— bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

3.2. Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molekuulgedeelte of van de werkzame molekuulgedeelten.

3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzaam bestanddeel bevatten, waarvoor voor het eerst in een Lid-Staat van de Europese Gemeenschap een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzaam bestanddeel dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molekuul. Voor alle later in de Lid-Staten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor hetzelfde werkzame bestanddeel op dezelfde wijze worden vermeld.

3.4. Voor allergene produkten dienen de kwantitatieve gegevens te worden uitgedrukt in eenheden van biologische activiteit, behalve voor goed gedefinieerde allergene produkten, waarvoor de concentratie kan worden uitgedrukt in massa/volume-eenheid.

1.2. Dans une trousse radiopharmaceutique, dont le marquage radioactif se fait après livraison par le fabricant, le principe actif s'entend comme la partie de la formulation qui est destinée à porter ou à être liée avec le radionucléide. Des renseignements relatifs à l'origine du radionucléide sont donnés. De plus, tout composant indispensable au marquage est décrit.

Pour un générateur, les radionucléides père et fils sont à considérer comme des principes actifs.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 2 de l'arrêté précité :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres de la CEE, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée;

— pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;

— pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté dans l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments, comme modifié par l'arrêté ministériel du 31 mai 1979.

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la « composition quantitative » de tous les principes actifs du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées :

— pour les préparations injectables, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution;

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à un millilitre ou un gramme de préparation;

— pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans un des Etats de la Communauté européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.

3.4. Pour les produits allergènes, la composition quantitative est exprimée en unités d'activité biologique, sauf pour les produits allergènes bien définis dont la concentration peut être exprimée en masse par unité de volume.

3.5. De eis dat het gehalte aan werkzame bestanddelen moet worden uitgedrukt in de massa van de werkzame delen, zoals beschreven in punt 3.3, is voor radiofarmaceutica eventueel niet van toepassing. Voor radionucliden dient de radioactiviteit te worden uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens dient de aard van de straling te worden vermeld.

4. Farmaceutisch onderzoek

4.1. Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking en de gewenste functie van de excipiënten van het eindproduct dient een toelichting te worden verstrekt. Deze toelichting moet zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd.

4.2. Voor radiofarmaceutica dient hierbij ook aandacht te worden geschonken aan de chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie hiervan met de biologische distributie.

B. Beschrijving van de bereidingswijze

1. In de krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1989 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen;

- in geval van continue productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct;

- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; produkten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld; een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd;

- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindproduct;

- experimentele studies die, indien een niet standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het produkt, de juistheid van het fabricageproces aantonen;

- voor steriele produkten moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedures en/of aseptische procedures.

2. Voor radiofarmaceutische kits dienen in de beschrijving van de bereidingswijze naast bijzonderheden omtrent de fabricage van de kit bijzonderheden te worden opgenomen omtrent de aanbevolen definitieve bewerkingen voor de ex tempore bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Voor radionucliden moeten de nucleaire reacties die zich afspelen, nader worden verklaard.

C. Controle van de grondstoffen

1. In de zin van dit hoofdstuk wordt onder « grondstoffen » verstaan : alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in hoofdstuk A, punt 1.

Wanneer een

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, of een

- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, maar dat wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de Minister wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de Minister te worden verstrekt.

3.5. L'obligation d'exprimer le contenu en principe(s) actif(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3. ci-dessus, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée et si nécessaire à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

4. Développement galénique

4.1. Le choix de la composition, des constituants et du récipient, de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

4.2. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les puretés chimique et radiochimique ainsi que leur relation avec la biodistribution doivent être fournies.

B. Description du mode de préparation

1. La description du mode de préparation, jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1989 relatif à l'enregistrement des médicaments, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,

- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication; tout surdosage doit être indiqué et justifié,

- la désignation des stages de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini,

- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,

- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en oeuvre.

2. Pour les trousse radiopharmaceutiques, la description du mode de préparation comprendra à la fois les renseignements complets de la fabrication de la trousse et l'indication des opérations à effectuer pour préparer extemporanément le médicament radioactif.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires impliquées seront explicitées.

C. Contrôle des matières premières

1. Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières » tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne ni dans la pharmacopée d'un Etat membre

ou

- d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées visées et pour lesquels les monographies ne permettent donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement au Ministre par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le producteur doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis au Ministre.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven, met inbegrip van chargeanalyses, die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt.

Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee en bij gebreke, deze van de Belgische farmacopee of van de farmacopee van één der Lid-Staten zijn bindend voor alle daarin voorkomende produkten.

In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van één der Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee geverifieerde verontreinigingen in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze verontreinigingen alsmede van het maximaal toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoekmethode worden beschreven.

Kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van de richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangegeven dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de EEG onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen, kan de Minister van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Hij stelt de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de farmacopee van een Lid-Staat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie en, indien van toepassing, een vertaling.

1.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, dienen te worden beschreven in een monografie die gegevens bevat over ieder der hieronder vermelde rubrieken :

a) De benaming van de stof, overeenkomstig hoofdstuk A, punt 2, dient te worden aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen.

b) De definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de syntheseswég te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren.

c) De identificatieproeven kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van het produkt, en als proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht.

d) De zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven in afhankelijkheid van alle te verwachten verontreinigingen, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden.

e) Bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke/menselijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt, en het geval van produkten die één of meer groepen of bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre.

Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne et à défaut, celles de la Pharmacopée belge ou de la pharmacopée de l'un des Etats membres s'imposent pour tous les produits y figurant.

Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la CEE ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le Ministre peut exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Il en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

Les composants ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée européenne est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets;

c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;

e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale, animale ou humaine, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage;

f) Wanneer materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.

g) Voor radionucliden moeten de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit worden vermeld.

h) Eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de opslag van de grondstoffen nodig kunnen zijn en, indien nodig, de maximale bewaartijd voordat de grondstof opnieuw moet worden onderzocht, dienen te worden vermeld.

1.3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopoe opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden :

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten;
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering;
- hydratietoestand;
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water en, indien nodig, de pK en pH-waarden.

De eerste drie streepjes zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene producten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, gelden de in dit punt vermelde eisen.

In de zin van dit punt wordt onder « grondstoffen » verstaan : alle stoffen die bij de fabricage van het geneesmiddel worden gebruikt; dit omvat alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in hoofdstuk A, punt 1, alsmede uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong en biotechnologische celpreparaten. De herkomst en de bewerking van de grondstoffen dient te worden beschreven en gedocumenteerd.

Bij de beschrijving van de grondstoffen dient het fabricageproces te worden vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende charges van het eindproduct te garanderen.

2.1. Wanneer celbanken worden gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieproces en daarna onveranderd zijn gebleven.

2.2. Entmaterialen, celbanken, collecties serum of plasma en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het materiaal alleen worden gebruikt wanneer verwijdering en/of inactivering van dit materiaal bij de verdere bewerking van het product gewaarborgd is en moet dit worden aangetoond.

2.3. Indien mogelijk dient de productie van vaccins te gebeuren met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken; voor serums moeten gedefinieerde collecties grondstoffen worden gebruikt.

Voor bacteriële en virale vaccins moeten de kenmerken van de infectiebron bij het entmateriaal worden aangetoond. Daarnaast moet voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal worden aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, moeten de verzwakkingstechnieken tevens tijdens de productiefase worden aangetoond.

2.4. Voor allergene producten dienen de specificaties en controlemethoden voor het uitgangsmateriaal te worden beschreven. Deze beschrijving dient bijzonderheden te bevatten omtrent de wijze waarop het materiaal is verkregen, de voorbehandeling en de opslag.

2.5. Voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen dienen de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en opslag van het uitgangsmateriaal te worden beschreven en gedocumenteerd.

Er moet gebruik worden gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

3. Voor radiofarmaceutica valt onder grondstoffen ook het materiaal dat bedoeld is om te worden bestraald.

f) lorsque des matériaux d'origine animale ou humaine sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites;

g) pour les radionucléides, la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués;

h) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

1.3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité

Les informations ci-après, concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau et, si nécessaire, les valeurs pK/pH.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

2. Les dispositions du présent point s'appliquent aux médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Pour l'application du présent point, il faut entendre par « matières premières » toute substance utilisée dans la fabrication du médicament; cela comprend tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1, ainsi que les matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine animale ou végétale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, et aux constructions cellulaires issues de la biotechnologie. L'origine et l'histoire des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

Si la présence d'agents incidents potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation; cela doit être validé.

2.3. Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies; pour les sérums, des mélanges définis de matière première sont utilisés.

Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être mises en évidence sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation doivent également être démontrées au niveau de la production.

2.4. Pour les produits allergènes, les spécifications et les méthodes de contrôle des matières de départ sont décrites de la façon la plus détaillée possible. La description comprend les renseignements sur la collecte, le prétraitement et la conservation.

2.5. Pour les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et la conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés.

Des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation.

D. Controles op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

Deze proeven zijn noodzakelijk om de controle op de overeenkomst van het geneesmiddel met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager bij wijze van uitzondering, voor het eindprodukt een analysemethode indient welke niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame bestanddelen (of van alle bestanddelen van het excipient waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindprodukt, met name wanneer het product in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, dienen de als aanbevelingen van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria (Requirements for biological substances) als richtsnoeren voor alle controles van productiefasen die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de EEG zijn gespecificeerd.

Voor geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins moet tijdens elke productiecyclus worden gecontroleerd of de inactivering of detoxificatie effectief is, tenzij deze controle moet worden uitgevoerd via een onderzoek waarvoor gevoelige dieren in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn. In dat geval dient het onderzoek te worden uitgevoerd totdat is aangetoond dat de productie constant is en er een correlatie is gelegd met afdoende procesbewaking en daarna te worden vervangen door afdoende procesbewaking.

3. Voor gewijzigde of geadsorbeerde allergenen dienen de allergene produkten tijdens een tussenfase, en wel zo laat mogelijk in het productieproces, kwalitatief en kwantitatief te worden gekarakteriseerd.

E. Controle op het eindprodukt

1. Voor de controle van het eindprodukt omvat een charge van een eindprodukt alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdspanne zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen dient te worden vermeld welke onderzoeken bij elke charge van het eindprodukt worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslijnen voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de monografieën voor farmaceutische vormen, immunologische serums, vaccins en radiofarmaceutische preparaten van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, van de farmacopee van een Lid-Staat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde produkten. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de farmacopee van een Lid-Staat zijn gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de « Requirements for biological substances » van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria als richtsnoeren.

Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de EEG, dient te worden aangetoond dat het eindprodukt, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

1.1. Algemene eigenschappen van het eindprodukt

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt. Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, op

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le produit est essentiellement défini par son procédé de préparation.

2. Pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices pour tous les contrôles en cours de fabrication qui ne sont pas spécifiés dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la CEE.

Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'efficacité du procédé d'inactivation ou de détoxification est vérifiée au cours de chaque cycle de production, à moins que cette vérification implique un essai pour lequel la disponibilité d'animaux sensibles est restreinte. Dans ce cas, l'essai est réalisé jusqu'à ce que la constance de la production et la corrélation avec des procédés appropriés de contrôle en cours de fabrication aient été établies; cet essai peut être ensuite compensé par des procédés de contrôle appropriés en cours de fabrication.

3. Les produits allergènes modifiés ou adsorbés sont caractérisés qualitativement et quantitativement à un stade intermédiaire, mais le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

E. Contrôles du produit fini

1. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les dispositions des monographies de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée d'un Etat membre, sur les formes pharmaceutiques, les immunosérums, les vaccins et les préparations radiopharmaceutiques sont applicables aux produits qui y sont définis. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans la pharmacopée d'un Etat membre, les procédures et critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

Si des procédures d'analyse et des limites autres que celles mentionnées dans les monographies de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la CEE, sont mises en oeuvre, il faut démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de qualité de cette pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée, s'il était testé conformément à ces monographies.

1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physi-

mechanische, fysische of microbiologische proeven, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden nauwkeurig beschreven wanneer zij niet voorkomen in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de voorgeschreven farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft dit nodig acht.

1.2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

De kwalitatieve en de kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame bestanddelen in het eindproduct mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan $\pm 5\%$

Op basis van stabiliteitsproeven moet de fabrikant de maximaal toelaatbare tolerantiegrenzen van het gehalte van het eindproduct aan de werkzame bestanddelen, die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde houdbaarheidsperiode, voorstellen en rechtvaardigen.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat één of meer werkzame bestanddelen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

Een in vivo of in vitro biologische bepaling is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het product kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling moeten zo mogelijk referentiematerialen worden gebruikt en statistische analyses worden uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer uit de in hoofdstuk B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel wordt gebruikt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakproducten.

1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedures moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen, zoals gewijzigd door het ministerieel besluit van 31 mei 1979.

De bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen en van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van het excipiënt die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor het excipiënt is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.

ques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale des Etats membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions l'estime nécessaire.

1.2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principe actif dans le produit fini, valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant de vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique in vivo ou in vitro est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée à l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments, comme modifié par l'arrêté ministériel du 31 mai 1979.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

1.4. Proeven betreffende de veiligheid

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit, bacteriële endotoxinen, pyrogene werking en lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

2. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat van de EEG worden gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de « Requirements for biological substances » van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria als richtsnoeren.

3. Voor radiofarmaceutica moeten de zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven. Wat het radioactiviteitsgehalte betreft, mag de afwijking van het op het etiket vermelde gehalte niet groter zijn dan $\pm 10\%$.

Voor generatoren moeten bijzonderheden worden verstrekt omtrent het onderzoek van moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluat moet er onderzoek worden gedaan naar de aanwezigheid van moederradionucliden en andere componenten van het generatorsysteem.

Voor kits moet onderzoek naar de werking van produkten na radioactieve labeling worden opgenomen in de specificaties van het eindprodukt. Daarbij moet de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactieve gelabelde stof afdrukkend worden gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling van essentieel belang zijn, moeten kwalitatief en kwantitatief worden bepaald.

F. Houdbaarheidsproeven

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te bepalen.

Wanneer een eindprodukt afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoekprocedures te vermelden.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties van het eindprodukt aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afbraakprodukten aan het eind van de houdbaarheidstermijn dient te worden vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het produkt en de recipient moet worden overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosolen voor inwendig gebruik.

2. Indien voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen houdbaarheidsonderzoeken niet bij het eindprodukt kunnen worden uitgevoerd, is het aanvaardbaar onderzoeken die aanwijzingen omtrent de houdbaarheid opleveren, tijdens een tussenfase van de productie, zo laat mogelijk in het fabricageproces, uit te voeren. Daarnaast moet de houdbaarheid van het eindprodukt met behulp van secundaire onderzoeken op één of andere wijze worden beoordeeld.

3. Voor radiofarmaceutica moet informatie worden verstrekt over de houdbaarheid van generatoren, kits en radioactief gelabelde produkten. Daarnaast moet de houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in recipienten met meer dan één dosis worden gedocumenteerd.

DEEL 3. — Toxicologisch en farmacologische onderzoek

I. Inleiding

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

1.4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

2. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la Pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre de la CEE, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (Normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, la pureté radio-nucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne peuvent pas excéder $\pm 10\%$.

Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais sur les radionucléides parent et descendant sont exigés. Pour les éluats des générateurs, les résultats d'essais sur les radionucléides parents et sur les autres composants du générateur sont fournis.

Pour les trousseaux, les spécifications du produit fini comprennent des essais de performance des produits après radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléique du composé radiomarké sont inclus. Tout matériel essentiel pour le radiomarquage est identifié et testé.

F. Essais de stabilité

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de validité.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation et les procédures d'analyse.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

2. Lorsqu'il n'est pas possible pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, de réaliser l'essai de stabilité sur le produit fini, des essais indicatifs de la stabilité peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication. En outre, il faut évaluer la stabilité du produit fini à l'aide d'autres essais.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'information sur la stabilité doit être fournie pour les générateurs, les trousseaux et les produits radiomarkés. La stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée.

3^e PARTIE. — Essais toxicologiques et pharmacologiques

I. Introduction

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont présentés conformément aux prescriptions ci-dessous.

Het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in het koninklijk besluit van 27 oktober 1988 betreffende de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen.

Uit het toxicologisch en farmacologisch onderzoek moeten blijken :

a) de mogelijke toxiciteit van het produkt en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden; bij de beoordeling hiervan moet rekening worden gehouden met de betrokken pathologische aandoening;

b) de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij de mens. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinisten voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie.

2. Ingeval een farmaceutische specialiteit voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen, waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het produkt op de beschadigde huid en resorptie via ander in aanmerking komend oppervlakteweefsel. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van onderzoek naar de systemische toxiciteit bij herhaalde toediening, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus en onderzoek van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming resorptie wordt aangetoond, moet toxicologisch onderzoek bij dieren worden verricht, inclusief, indien nodig, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus.

In alle gevallen moet het onderzoek tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd en histologische controles omvatten; de mogelijkheid van sensibilisatie moet worden nagegaan en in de afdeling II, hoofdstuk E, van dit deel genoemde gevallen moet de carcinogene werking worden onderzocht.

3. Voor biologische geneesmiddelen, zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen kan het nodig zijn de in dit deel vermelde eisen voor bepaalde produkten aan te passen; de aanvrager dient dan ook een motivering te geven voor het uitgevoerde onderzoekprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoekprogramma dient rekening te worden gehouden met de volgende aspecten :

— Alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het produkt nodig is, dienen zodanig te worden opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen.

— Bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van een mogelijke mutagene werking en van een mogelijke carcinogene werking dient te worden overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzaam, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.

4. Voor radiofarmaceutica wordt aangenomen dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit ten gevolge van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica moet dan ook aandacht worden besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en stralingsdosimetrie-aspecten. De blootstelling van organen/weefsels aan straling dient te worden gedocumenteerd. Er moeten ramingen worden opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.

5. De toxicologische en farmacokinetische eigenschappen van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte excipient dienen te worden bestudeerd.

6. Wanneer er een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken moet rekening worden gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakprodukten.

Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté royal du 27 octobre 1988 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et à la vérification de sa mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques.

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique;

b) ses propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique.

2. Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions et de l'absorption éventuelle à travers d'autres surfaces. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations répétées par voie générale, les essais de toxicité foetale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité foetale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être réalisés avec un soin particulier et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe II E de la présente partie.

3. Pour les médicaments biologiques tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit; c'est la raison pour laquelle le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants :

— les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence;

— l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryonale/foetale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que le(s) principe(s) actif(s) sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

4. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, cela est une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapeutique, c'est la propriété recherchée. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée.

5. Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

6. Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours du stockage, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

II. Uitvoering van onderzoeken

A. Toxiciteit

1. Toxiciteit bij éénmalige toediening

Onderzoek naar de acute toxiciteit is een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na éénmalige toediening van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen in het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het produkt aanwezig zijn.

Het onderzoek naar de acute toxiciteit moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bekende stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het produkt langs ten minste twee wegen te worden toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat er systemische blootstelling aan de stof optreedt.

Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen, waaronder de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt: doorgaans zal dat een periode van 14 dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan een autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont, moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij éénmalige toediening dient zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en moeten gegevens betreffende het verband tussen dosis en werking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde toediening bij geschikte diersoorten is vereist.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of zich nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening (sub-acute of chronische toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen welke relatie er bestaat tussen deze veranderingen en de dosering.

In het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken te doen: een kort onderzoek, van twee tot vier weken, en een langer, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemd onderzoek heeft ten doel de experimentele onschadelijkheids grenzen van het onderzochte produkt vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor geneesmiddelen die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkel onderzoek van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien de onderzoeker het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor het onderzoek een andere — hetzij langere hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening moet op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. Bij de keuze van de wijzen van toediening moet rekening worden gehouden met het voorgenomen therapeutische gebruik en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening moeten duidelijk worden aangegeven.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere dosis kan dan de tolerantie marge van het produkt bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij experimenten op kleine knaagdieren moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met het belang van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheidsgegevens kunnen worden vastgesteld.

II. Réalisation des essais

A. Toxicité

1. Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude.

Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée (toxicité « sub-aiguë » et toxicité « chronique »)

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves: l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes — par excès ou par défaut — de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van waarneming van het gedrag, de groei, hematologisch en biochemisch onderzoek, in het bijzonder die welke betrekking hebben op het uitscheidingsmechanisme, alsmede op basis van autopsieverlagen en de resultaten van het daarmee verband houdende histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van dit besluit bestudeerde stoffen kan het onderzoek naar de chronische toxiciteit op gepaste en door de onderzoeker verantwoorde wijze worden veranderd, behalve wanneer bij het onderzoek naar de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden.

B. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Indien de resultaten van ander onderzoek aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient dit op adequate wijze te worden onderzocht.

C. Embryonale/foetale en perinatale toxiciteit

Bij dit onderzoek wordt nagegaan welke toxische en met name teratogene effecten zich na de conceptie voordoen, wanneer het onderzochte produkt aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel dit onderzoek tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde heeft bij extrapolatie van de resultaten naar de mens, wordt aangenomen dat het belangrijke gegevens kan opleveren wanneer er zich bij voorbeeld resorptie, anofthalieën enz. voordoen.

Het achterwege laten van dit onderzoek, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet voldoende worden gemotiveerd.

Onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit dient in normale gevallen bij twee zoogdieren te worden uitgevoerd, waarvan er één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek dient bij ten minste één soort te worden uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij een bepaalde soort te vergelijken is met dat bij de mens, is het gewenst in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat één van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

De bijzonderheden van het onderzoek (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) mogen worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. Mutagene werking

Het onderzoek naar de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijk materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

Het aantal, de soorten en de criteria voor de evaluatie van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

E. Carcinogene werking

Onderzoek waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, is in de regel verplicht bij:

- a) produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of cocarcinogeen zijn;
- b) produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;
- c) produkten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij onderzoek naar de mutagene werking of bij ander kortlopend onderzoek naar de carcinogene werking.

Ook kan dergelijk onderzoek worden verlangd voor stoffen die worden opgenomen in geneesmiddelen die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegediend.

Bij de vaststelling van de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van het dossier.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes-rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

B. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice devra être contrôlée de manière adéquate.

C. Toxicité embryo/foetale et toxicité périnatale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

En règle générale, des essais de toxicité embryo/foetale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui chez l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration réitérée.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. Pouvoir mutagène

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

E. Pouvoir cancerogène

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancerogènes, sont habituellement exigées :

- a) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancerogènes ou cocancerogènes;
- b) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes;
- c) pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancerogénese.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période substantielle de la vie.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

F. Pharmacodynamica

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte veranderingen in de functies van het fysiologische systeem, ongeacht of deze functies normaal zijn of experimenteel worden gewijzigd.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (dosis-effect-curves, tijd-effect-curves, enz.) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische werkzaamheid wordt aangegeven, moeten het verschil en de statistische significantie worden aangetoond.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische karakterisering van het produkt worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies van het fysiologische systeem te worden onderzocht en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij de doses die de hoofdwirkingen veroorzaken, waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

De bij het onderzoek gebruikte technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en indien dit relevant is voor het onderzoek, moet de statistische significantie ervan worden aangegeven.

Behoudens aanneemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen worden onderzocht op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moeten bij het farmacodynamisch onderzoek de interacties worden aangetoond die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en moet ten minste het belang van eventuele neveneffecten worden onderzocht.

Indien een combinatie een nieuw werkzaam bestanddeel bevat, moet dit vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. Pharmacokinetica

Onder farmacokinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die het werkzame bestanddeel in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biologische omzetting en de uitscheiding van de stof.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het produkt zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie (d.w.z. biologische omzetting en uitscheiding) zijn noodzakelijk voor produkten waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische produkten (antibiotica enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.)

Bij farmacologisch werkzame stoffen is farmacokinetisch onderzoek noodzakelijk.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van dit besluit bestudeerde stoffen kan het farmacokinetisch onderzoek achterwege blijven, indien het toxicologisch onderzoek en het klinisch onderzoek zulks rechtvaardigen.

H. Lokale tolerantie

Het doel van onderzoek naar lokale tolerantie is om na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame bestanddelen als excipiënten) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die na toediening bij klinisch gebruik met het produkt in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig worden opgezet dat alle mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het produkt kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

F. Pharmacodynamie

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution, la biotransformation et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

H. Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (principes actifs et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physico-chimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

DEEL 4. — *Klinische documentatie*

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende bepalingen ingediend.

Een klinisch onderzoek is een systematische bestudering van geneesmiddelen bij menselijke proefpersonen, patiënten of gezonde vrijwilligers, om van experimentele produkten de effecten te weten te komen of te controleren en/of eventuele bijwerkingen te signaleren en/of de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding te bestuderen om de werkzaamheid en de veiligheid van deze produkten vast te stellen.

De beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, met inbegrip van klinisch farmacologisch onderzoek, opgezet om, gelet op de therapeutische indicaties voor gebruik bij de mens, de werkzaamheid en veiligheid van het produkt bij normaal gebruik te bepalen. De therapeutische voordelen moeten zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren.

A. Algemene eisen

De klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het afgeven van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

Klinisch onderzoek moet altijd worden voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van deel 3 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker moet kennis nemen van de conclusies die uit het farmacologisch en toxicologisch onderzoek zijn getrokken en de aanvrager moet hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking stellen, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, zoals chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek moet het volledig farmacologisch en toxicologisch rapport ter beschikking worden gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong dienen alle beschikbare middelen te worden gebruikt om ervoor te zorgen dat er voor het begin van het onderzoek geen infectueus materiaal wordt overgedragen.

B. Uitvoering van het onderzoek

1. Goede klinische praktijken

1.1. Het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van alle fasen van het klinisch onderzoek, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, moeten in overeenstemming met de goede klinische praktijken gebeuren.

1.2. Al het klinisch onderzoek dient in overeenstemming met de in de huidige herziening van de Verklaring van Helsinki vastgelegde ethische beginselen te worden uitgevoerd. Als regel moet elke proefpersoon, na te zijn voorgelicht, uit vrije wil ook toestemming geven en deze toestemming moet worden vastgelegd.

Het protocol, de procedures (met inbegrip van de statistische opzet) en de documentatie van het onderzoek worden door de opdrachtgever en/of de onderzoeker voor advies voorgelegd aan de desbetreffende ethische commissie. Het onderzoek mag niet beginnen, voordat het schriftelijk advies van deze commissie is ontvangen.

1.3. Er moeten vooraf vastgestelde, systematisch schriftelijk vastgelegde procedures zijn voor de organisatie, de uitvoering, de verzameling van de gegevens, de documentatie en de verificatie bij klinisch onderzoek.

1.4. Voor radiofarmaceutica dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met een vergunning voor het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden.

2. Archivering

De persoon die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, treft voorzieningen voor de archivering van documentatie :

a) De onderzoeker zorgt ervoor dat de identificatiecodes van de patiënt gedurende ten minste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek worden bewaard.

4^e PARTIE. — *Documentation clinique*

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, sont donnés conformément aux prescriptions suivantes.

On entend par essai clinique tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires, malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

A. Exigences générales :

Les renseignements cliniques doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

Les essais cliniques doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la troisième partie de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, le demandeur doit lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; sur demande, les rapports pharmacologique et toxicologique complets doivent être fournis. Pour les matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

B. Conduite des essais :

1. Bonnes pratiques cliniques

1.1. Toutes les phases des essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, doivent être planifiées et mises en œuvre et faire l'objet de rapports conformément aux bonnes pratiques cliniques.

1.2. Tous les essais cliniques sont réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki. En principe, le consentement éclairé doit être donné librement par chaque sujet participant à un essai clinique et consigné.

Le protocole d'essai (y compris sa conception du point de vue statistique), les techniques mises en œuvre et la documentation sont soumises par le promoteur et/ou l'investigateur pour avis au comité d'éthique approprié. Les essais ne peuvent commencer avant que ce comité n'ait émis son avis par écrit.

1.3. Dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de formaliser a priori et par écrit l'organisation, la conduite, le recueil des données, les documents et les procédures de vérification.

1.4. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser des radionucléides à des fins médicales.

2. Archivage

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament prend les mesures nécessaires à l'archivage de la documentation.

a) L'investigateur conserve une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'interruption de l'essai;

b) Patiëntbestanden en andere brongegevens worden bewaard gedurende de maximale periode die in het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk wordt toegestaan.

c) De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het produkt in de handel is. Dit geldt voor :

- het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekprodukt, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo;

- de standaard-werkvoorschriften;
- alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures;

- het onderzoekersdossier;
- statussen voor alle proefpersonen;
- het eindrapport;
- indien beschikbaar, het audit-certificaat (de audit-certificaten).

d) Het eindrapport wordt door de opdrachtgever of de latere eigenaar gedurende vijf jaar nadat het produkt niet meer in de handel is, bewaard.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens moet worden gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten moeten op verzoek ter beschikking van de Minister worden gesteld.

C. Weergave van de resultaten

1. De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken :

- het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekprodukt;

- indien beschikbaar, het audit-certificaat (de audit-certificaten);

- de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het experiment werd uitgevoerd en de informatie voor elke patiënt, met inbegrip van statussen voor elke proefpersoon, individueel verzamelt;

- het eindrapport, getekend door de onderzoeker, en voor multicenter-onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.

2. Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de Minister gezonden. In overleg met de Minister kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek dient onmiddellijk de volledige documentatie te worden verstrekt aan de Minister.

3. De klinische bevindingen moeten voor elk onderzoek worden samengevat; hierbij moeten worden vermeld :

a) het aantal behandelde patiënten en het geslacht van deze patiënten;

b) de wijze van selectie voor en de leeftijdsverdeling van de groepen patiënten waarbij het onderzoek is uitgevoerd, en de controlegroepen;

c) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;

d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep :

- niet aan enige therapie onderworpen is geweest;
- een placebo heeft ontvangen;
- een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;
- een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;

e) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;

f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;

g) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;

h) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.

b) Les dossiers des malades et les autres données de base sont conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation le permettent;

c) Le promoteur ou autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cela comprendra :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et le placebo,

- les procédures opératoires standard,
- tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre,

- la brochure de l'investigateur,

- le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,

- le rapport final,

- le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s);

d) Le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant cinq ans après que le médicament ne soit plus autorisé.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition du Ministre.

C. Présentation des résultats

1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié;

- le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s);

- la liste des investigateurs; chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres, activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé; il présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai;

- le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou à défaut, par l'investigateur principal.

2. Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis au Ministre. Cependant, en accord avec le Ministre, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition du Ministre sur demande.

3. Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai, en indiquant :

a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe;

b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;

c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :

- n'a été soumis à aucune thérapeutique;

- a reçu un placebo;

- a reçu un médicament à effet connu;

- a reçu un traitement autre que médicamenteux;

e) la fréquence des effets secondaires constatés;

f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

g) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats en fonction de ces paramètres;

h) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

4. De onderzoeker moet in zijn conclusies aan de hand van de onderzoekresultaten een uitspraak doen over de veiligheid bij normaal gebruik, de compatibiliteit en de werkzaamheid van het produkt, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek moet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak doen over de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoekprodukt.

5. Daarnaast moet de onderzoeker steeds de gedane waarschuwingen vermelden ten aanzien van :

a) eventuele verschijnselen van gewenning, toxicomanie of ontwenning;

b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;

c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;

d) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.

6. Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige stoffen moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor nieuwe geneesmiddelen en hiermee moet worden aangetoond dat de combinatie veilig en werkzaam is.

7. Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moet hiervoor een motivering worden gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, moet nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek worden uitgevoerd en bestudeerd.

Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, moeten gegevens worden vermeld omtrent eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

D. Klinische farmacologie

1. Farmacodynamica

De farmacodynamische werking die is gecorreleerd aan de werkzaamheid, dient te worden aangetoond door middel van onder andere :

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan;
- een motivering voor de dosering en de wijze van toediening;

— indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd aan de werkzaamheid, moet worden beschreven.

Voor de motivering van conclusies omtrent bepaalde, mogelijke therapeutische werkingen is het op zich niet voldoende dat er bij de mens farmacodynamische effecten worden aangetoond.

2. Farmacokinetica

De volgende farmacokinetische kenmerken moeten worden beschreven :

- absorptie (snelheid en mate);
- distributie;
- metabolisme;
- uitscheiding.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinisch onderzoek gebruikte diersoorten moeten worden beschreven.

3. Interacties

Als het geneesmiddel normaliter gelijk met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten gegevens worden vermeld over onderzoek bij gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Als er farmacodynamische/farmacokinetische interacties zijn tussen de stof en andere geneesmiddelen of stoffen als alcohol, cafeïne, tabak of nicotine, waarvan kan worden aangenomen dat zij gelijktijdig worden gebruikt, of als dergelijke interacties waarschijnlijk zijn, moeten deze worden beschreven en besproken; het gaat hierbij vooral om de klinische relevantie en de samenhang met de vermelding van interacties in de wetenschappelijke bijsluiting van het produkt.

4. L'investigateur doit, dans ses conclusions de l'essai, se prononcer sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'efficacité du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal doit, dans ses conclusions, se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

5. En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :

a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage;

b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément;

c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;

d) les décès qui ont lieu pendant l'essai ou la période de suivi.

6. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à l'innocuité et à l'efficacité.

7. Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées et sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

D. Pharmacologie clinique

1. Pharmacodynamique

L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée, y compris :

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps;
- la justification de la posologie et des conditions d'administration;

— le mode d'action, si possible.

Les actions pharmacodynamiques non corrélées à l'efficacité doivent être décrites.

La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

2. Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

- absorption (vitesse et intensité);
- distribution;
- métabolisme;
- excrétion.

Il faut décrire les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, notamment pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

3. Interactions

Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

S'il existe des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques entre la substance et d'autres médicaments ou des substances comme l'alcool, la caféine, le tabac ou la nicotine, susceptibles d'être pris simultanément, ou si de telles interactions sont vraisemblables, elles doivent être décrites et discutées, en particulier sous l'angle de la pertinence clinique et de la relation avec l'énoncé concernant les interactions médicamenteuses dans la notice scientifique du produit.

E. Biologische beschikbaarheid/biologische equivalentie

Wanneer dit nodig is, bij voorbeeld wanneer de therapeutische dosis in de buurt ligt van de toxische dosis of uit voorafgaand onderzoek afwijkingen zijn gebleken die verband kunnen houden met farmacokinetische eigenschappen, zoals een variabele absorptie, moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht.

Daarnaast moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 2, 8° a) (a.1) eerste, tweede en derde streepje van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

F. Klinische werkzaamheden en veiligheid

1. In het algemeen dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd met controlegroepen en indien mogelijk, met aselechte indeling; voor een andere opzet moet een motivering worden gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen; zo kan het in bepaalde gevallen zinvoller zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

Zoveel mogelijk, maar vooral bij onderzoeken waarbij de werking van het produkt niet objectief kan worden gemeten, moeten maatregelen worden genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.

2. Het protocol van het onderzoek moet een degelijke beschrijving van de te gebruiken statistische methoden bevatten, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de betekenis van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, moeten worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging voor een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.

3. Klinische verklaringen over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik, die niet wetenschappelijk zijn gestaafd, kunnen niet als geldig bewijs worden aanvaard.

4. De waarde van gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik wordt sterk verhoogd als deze gegevens afkomstig zijn van verschillende bevoegde, onafhankelijk van elkaar werkende onderzoekers.

5. Voor vaccins en serums zijn de immunologische status en de leeftijd van de onderzochte populatie en de lokale epidemiologie van essentieel belang en deze moeten tijdens het onderzoek worden gevolgd en volledig worden beschreven.

Voor levende, verzwakte vaccins moet het klinisch onderzoek zodanig worden opgezet dat een mogelijke overdracht van het immuniserende agens van gevaccineerde naar niet gevaccineerde proefpersonen wordt geconstateerd. Indien overdracht mogelijk is, moeten de genotypische en de fenotypische stabiliteit van het immuniserende agens worden bestudeerd.

Voor vaccins en allergene produkten dienen de vervolgonderzoeken in geschikte immunologische studies te voorzien, zo mogelijk door de hoeveelheid opgewekte antilichamen vast te stellen.

6. De relevantie van de verschillende onderzoeken voor de beoordeling van de veiligheid en de correctheid van de beoordelingsmethoden dienen in het deskundigenrapport te worden besproken.

7. Alle ongewenste voorvallen, zoals abnormale laboratoriumwaarden, moeten afzonderlijk worden vermeld en besproken, vooral

- in samenhang met de totale negatieve ervaringen
- en
- gerelateerd aan de aard, de ernst en het oorzakelijke verband van de effecten.

8. Er dient een kritische beoordeling te worden gegeven van de relatieve veiligheid, rekening houdend met bijwerkingen gerelateerd aan

- de te behandelen ziekte;
- andere therapeutische benaderingen;
- specifieke kenmerken bij bepaalde groepen patiënten;
- preklinische gegevens op het gebied van toxicologie en farmacologie.

E. Biodisponibiliteit/bioequivalence

L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, par exemple lorsque la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec des propriétés pharmacodynamiques, par exemple une absorption variable.

En outre, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 2, 8° a) (a.1) premier, deuxième et troisième tirets de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

F. Efficacité et sécurité cliniques

1. D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés et, si possible, randomisés; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe contrôle peut varier selon les cas; ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

Dans la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, il faut prendre des mesures pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double insu.

2. Le protocole de l'essai doit comporter la description détaillée des méthodes statistiques mises en oeuvre, le nombre de patients participant à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, notamment les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

3. Des déclarations cliniques sur l'efficacité et sur l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées scientifiquement, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

4. La valeur des renseignements concernant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs investigateurs compétents et indépendants.

5. Pour les vaccins et sérums, l'état immunologique et l'âge de la population participant à l'essai et l'épidémiologie locale sont d'une importance capitale; ils doivent être suivis durant l'essai et décrits en détail.

Pour les vaccins vivants atténués, les essais cliniques doivent être planifiés de manière à mettre en évidence une transmission potentielle de l'agent immunisant de personnes vaccinées à des personnes non vaccinées. Si la transmission est possible, la stabilité génotypique et phénotypique de l'agent immunisant doit être étudiée.

Pour les vaccins et les produits allergènes, le suivi comprend des essais immunologiques appropriés, le cas échéant, des titrages d'anticorps.

6. La pertinence des différents essais pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doivent être discutées dans le rapport d'expert.

7. Les événements indésirables, y compris les mesures de biologie clinique anormales, doivent être présentés séparément pour chaque sujet et seront discutés, notamment :

- de manière globale
- et
- en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité des effets.

8. Une évaluation critique de la sécurité relative, compte tenu des effets indésirables, doit être effectuée à propos :

- de l'affection traitée;
- des autres démarches thérapeutiques;
- des caractéristiques particulières des sous-groupes de patients;
- des données précliniques de toxicologie et de pharmacologie.

9. Er moeten aanbevelingen worden gedaan voor de wijze van gebruik om het optreden van bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken.

G. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat

— de indicaties waarvoor het desbetreffende produkt is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt

of

— volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt

of

— het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek, kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven op de volgende voorwaarden :

a) De aanvrager voltooit een gespecificeerd onderzoekprogramma binnen een bepaalde periode, die door de Minister wordt vastgesteld; op basis van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld.

b) Het desbetreffende geneesmiddel mag alleen op medisch voorschrift worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, en voor radiofarmaceutica door een bevoegd persoon worden toegediend.

c) In de bijsluiter en alle overige medische informatie moet de arts erop attent worden gemaakt dat er over het desbetreffende geneesmiddel tot op heden in bepaalde gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

H. Ervaringen na het in de handel brengen

1. Als het geneesmiddel al in andere landen is toegelaten, moet informatie worden verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die hetzelfde werkzame bestanddeel of dezelfde werkzame bestanddelen bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid. Ook informatie over wereldwijd onderzoek naar de veiligheid van het geneesmiddel dient te worden vermeld.

Onder bijwerking wordt hier verstaan : een reactie die schadelijk en niet voorzien is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens worden gebruikt voor preventie, het stellen van een diagnose of de behandeling van een ziekte of voor de wijziging van een fysiologische functie.

2. Voor vaccins die al in andere landen zijn toegelaten, moet, indien deze beschikbaar is, informatie worden verstrekt over de controle van gevaccineerde personen, om te kunnen beoordelen in hoeverre de desbetreffende ziekte bij deze personen voorkomt in vergelijking met niet gevaccineerde personen.

3. Voor allergene produkten dient de reactie in perioden met een verhoogde blootstelling aan antigenen te worden gespecificeerd.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 22 september 1992.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Maatschappelijke Integratie,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. L. ONKELINX

9. Des recommandations doivent être faites quant aux conditions d'utilisation, dans le but de diminuer l'incidence des effets indésirables.

G. Documentation pour les demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que :

— les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets

ou

— l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets

ou

— des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes :

a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par le Ministre dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice-risque;

b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée;

c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

H. Expérience après mise sur le marché

1. Si le médicament est déjà autorisé dans d'autres pays, les informations sur les effets indésirables du médicament en question et de médicaments contenant le ou les mêmes principes actifs doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays. Des informations provenant d'études à l'échelle mondiale relatives à l'innocuité du médicament sont également fournies.

Dans ce contexte, un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux doses utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

2. Dans le cas de vaccins déjà autorisés dans d'autres pays, des informations sur le suivi de sujets vaccinés sont fournies lorsque celles-ci sont disponibles, afin que soit évaluée l'incidence de l'affection en question, en comparaison avec un groupe de personnes non vaccinées.

3. Pour les produits allergènes, la réaction en période d'exposition accrue à l'antigène doit être décrite.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 22 septembre 1992.

BAUDOUIN

Par le Roi :

La Ministre de l'Intégration sociale,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme L. ONKELINX