

Gelet op het advies van de Raad van State, gegeven op 29 juni 2000, met toepassing van artikel 84, eerste lid, 1°, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. Artikel 33, § 2, laatste lid van het koninklijk besluit van 28 november 1969 tot uitvoering van de wet van 27 juni 1969 tot herziening van de besluitwet van 28 december 1944 betreffende de maatschappelijke zekerheid der arbeiders, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 1 juli 1999, wordt vervangen als volgt :

« De werkgever moet de Rijksdienst voor sociale zekerheid inlichten overeenkomstig artikel 21bis van de wet uiterlijk de laatste dag van de maand volgend op het volledig kalenderkwartaal tijdens hetwelk hij geen onderworpen personeel heeft tewerkgesteld. »

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de eerste dag van het kwartaal na dat waarin het is bekendgemaakt in het *Belgisch Staatsblad*.

Art. 3. Onze Minister van Sociale Zaken is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 20 juli 2000.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,

F. VANDENBROUCKE

Vu l'avis du Conseil d'Etat, donné le 29 juin 2000, en application de l'article 84, alinéa 1^{er}, 1°, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. L'article 33, § 2, dernier alinéa de l'arrêté royal du 28 novembre 1969 pris en exécution de la loi du 27 juin 1969 révisant l'arrêté-loi du 28 décembre 1944 concernant la sécurité sociale des travailleurs, inséré par l'arrêté royal du 1^{er} juillet 1999, est remplacé par l'alinéa suivant :

« L'employeur est tenu d'informer l'Office national de sécurité sociale, conformément à l'article 21bis de la loi, au plus tard, le dernier jour du mois qui suit le trimestre civil complet pendant lequel il n'a pas occupé de personnel assujetti. »

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le premier jour du trimestre qui suit celui au cours duquel il aura été publié au *Moniteur belge*.

Art. 3. Notre Ministre des Affaires sociales est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 20 juillet 2000.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,

F. VANDENBROUCKE

N. 2000 — 2074

[C — 2000/22624]

12 AUGUSTUS 2000. — 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

ALBERT II, Koning der Belgen,

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

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, § 1, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 8 augustus 1997 en bij de wet van 20 oktober 1998;

Gelet op de richtlijn 1999/82/EG van de Commissie van 8 september 1999 houdende wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten;

Gelet op de richtlijn 1999/83/EG van de Commissie van 8 september 1999 houdende wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten;

Gelet op het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, inzonderheid op de bijlagen, vervangen bij koninklijk besluit van 22 september 1992 en gewijzigd bij koninklijk besluit van 20 oktober 1994;

Gelet op het verzoek om een spoedbehandeling gemotiveerd door het feit dat :

— het noodzakelijk is aan de verplichtingen opgelegd door de Europese richtlijnen te voldoen binnen de daarin gestelde termijnen;

— inbreuken hierop kunnen leiden tot veroordelingen door het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen;

— dit besluit de omzetting in Belgisch recht beoogt van artikel 22 van de richtlijn 86/609/EEG van 24 november 1986, waarvan de niet-omzetting het voorwerp uitmaakt van een veroordeling bij arrest van het Hof van Justitie;

F. 2000 — 2074

[C — 2000/22624]

12 AOUT 2000. — 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

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, § 1^{er}, modifié par l'arrêté royal du 8 août 1997 et par la loi du 20 octobre 1998;

Vu la directive 1999/82/CE de la Commission du 8 septembre 1999 portant modification de l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques;

Vu la directive 1999/83/CE de la Commission du 8 septembre 1999 portant modification de l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, notamment les annexes, remplacées par l'arrêté royal du 22 septembre 1992 et modifiées par l'arrêté royal du 20 octobre 1994;

Vu l'urgence motivée par la circonstance que :

— il est nécessaire de remplir les obligations imposées par les directives dans les délais qui y sont prévus;

— les infractions à ces obligations peuvent conduire à une condamnation par la Cour de Justice des Communautés européennes;

— le présent arrêté vise la transposition en droit belge de l'article 22 de la directive 86/609/CEE du 24 novembre 1986, dont la non-transposition fait l'objet d'une condamnation par arrêt de la Cour de Justice;

— dit besluit de omzetting in Belgisch recht beoogt van richtlijn 1999/83/EG van de Commissie van 8 september 1999, waarvan de omzetting de gestelde termijnen reeds overschrijdt;

— dit besluit de omzetting in Belgisch recht beoogt van richtlijn 1999/82/EG van 8 september 1999 van de Commissie waarvan de omzetting en de toepassing dienen verzekerd te zijn vanaf 1 juli 2000;

Gelet op het advies van de Raad van State, gegeven op 6 juli 2000 met toepassing van artikel 84, eerste lid, 2°, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. In deel 2 van de bijlage bij het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik, vervangen bij het koninklijk besluit van 22 september 1992, wordt een punt *Cbis* ingevoegd, luidend als volgt :

« *Cbis*. Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën.

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van de dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie worden gepubliceerd in deel 3 van de door haar gepubliceerde 'Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie'. »

Art. 2. Deel 3, onderdeel II van de bijlage bij hetzelfde besluit, vervangen bij het koninklijk besluit van 22 september 1992 en gewijzigd bij het koninklijk besluit van 20 oktober 1994, wordt aangevuld met een punt I, luidend als volgt :

« I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 2, 8°, a), tweede streepje van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing :

a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Europese Unie.

b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de veiligheidsbeoordeling bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.

c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat een aanvaardbaar veiligheidsniveau ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.

d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.

e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient duidelijk rekening te houden met dit aspect. »

— le présent arrêté vise la transposition en droit belge de la directive 1999/83/CE de la Commission du 8 septembre 1999, dont la transposition excède déjà les termes prévus;

— le présent arrêté vise la transposition en droit belge de la directive 1999/82/CE de la Commission du 8 septembre 1999, dont la transposition et l'application doivent être assurées à partir du 1^{er} juillet 2000;

Vu l'avis du Conseil d'Etat, donné le 6 juillet 2000, en application de l'article 84, alinéa 1^{er}, 2°, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Dans la partie 2 de l'annexe de l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain, remplacée par l'arrêté royal du 22 septembre 1992, il est inséré un point *Cbis*, rédigé comme suit :

« *Cbis*. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales.

Le requérant doit prouver que le médicament est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments et ses mises à jour, qui sont publiées par la Commission européenne dans le volume 3 de sa publication 'La réglementation des médicaments dans l'Union européenne'. »

Art. 2. La partie 3, rubrique II, de l'annexe du même arrêté, remplacée par l'arrêté royal du 22 septembre 1992 et modifiée par l'arrêté royal du 20 octobre 1994, est complétée par un point I, rédigé comme suit :

« I. Usage médical bien établi

Au fins de démontrer, en vertu de l'article 2, 8°, a), deuxième tiret de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments que le(s) constituant(s) d'un médicament a/ont un usage médical bien établi avec un niveau de sécurité acceptable, les règles particulières suivantes seront utilisées :

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'application médicale d'un constituant d'un médicament est bien établie sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. La période qui est nécessaire pour démontrer qu'une substance a "un usage médical bien établi", peut donc différer selon le cas. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un constituant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à une décennie compté à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de l'Union européenne.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de précommercialisation et de postcommercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'existence d'un niveau de sécurité acceptable est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données éventuellement fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Elle doit juger si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.

e) l'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes constituants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect. »

Art. 3. Deel 4 van de bijlage bij hetzelfde besluit, vervangen bij het koninklijk besluit van 22 september 1992, wordt aangevuld met een punt I, luidend als volgt :

« I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 2, 8°, a), tweede streepje van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een erkende werkzaamheid biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing :

a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel "reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt", kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de Europese Unie.

b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de beoordeling van de werkzaamheid bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.

c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat de werkzaamheid ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.

d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.

e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient duidelijk rekening te houden met dit aspect. »

Art. 4. De aanvragen tot registratie die worden ingediend overeenkomstig artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen voldoen vanaf 1 juli 2000 aan de criteria bedoeld in artikel 2 van dit besluit.

De registraties toegekend op grond van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 voldoen uiterlijk op 1 maart 2001 aan de criteria bepaald in artikel 2 van dit besluit, overeenkomstig de modaliteiten bepaald door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft.

Art. 5. Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Nice, 12 augustus 2000.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET

Art. 3. La partie 4 de l'annexe du même arrêté, remplacée par l'arrêté royal du 22 septembre 1992, est complétée par un point I, rédigé comme suit :

« I. Usage médical bien établi

Au fins de démontrer, en vertu de l'article 2, 8°, a), deuxième tiret de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments que le(s) constituant(s) d'un médicament a/ont un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue, les règles particulières suivantes seront utilisées :

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'application médicale d'un constituant d'un médicament est bien établie sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. La période qui est nécessaire pour démontrer qu'une substance a "un usage médical bien établi", peut donc différer selon le cas. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un constituant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à une décennie compté à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de l'Union européenne.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'efficacité; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de précommercialisation et postcommercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'efficacité d'un produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données éventuellement fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Elle doit juger si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.

e) L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes constituants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect. »

Art. 4. Les demandes d'enregistrement qui sont introduites conformément à l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments respectent les critères énoncés à l'article 2 du présent arrêté à partir du 1^{er} juillet 2000.

Les enregistrements accordés en vertu de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments respectent les critères énoncés à l'article 2 du présent arrêté au plus tard le 1^{er} mars 2001, selon les modalités déterminées par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions.

Art. 5. Notre Ministre de la Protection de la consommation, de la Santé publique et de l'Environnement est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Nice, le 12 août 2000.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET