

AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS DE SANTE

[C – 2017/13752]

9 OCTOBRE 2017. — Arrêté royal portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain

RAPPORT AU ROI

Sire,

Le projet d'arrêté que j'ai l'honneur de soumettre à Votre Majesté, vise, comme son intitulé l'indique, à exécuter la loi du 7 mai 2017. Il vise également à préciser les règles de désignation du comité d'éthique avec agrément complet au sens de la loi du 7 mai 2004 dans le cadre des projets pilotes visés à l'article 34/1 de la même loi et à modifier certaines références anciennes relatives aux études et essais cliniques dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Le projet d'arrêté a été modifié suite à l'avis n° 61.863/1/V du Conseil d'Etat donné le 5 septembre 2017, qui a été suivi dans sa totalité, à l'exception d'un point. Quelques autres points méritent par ailleurs une certaine justification.

Pour commencer, la recommandation du Conseil d'Etat reprise au point 8 de son avis, qui concerne l'article 3, devenu 4 du projet, n'a pas été suivie. L'alinéa 1^{er} de l'article a cependant été modifié dans la mesure où il dispose maintenant que le Comité d'éthique désigne préférentiellement son représentant des patients sur proposition d'une fédération d'organisations représentatives de patients ou, le cas échéant, parmi les candidatures motivées et démontrant la représentativité du candidat. L'on peut motiver cela comme suit.

La Belgique a actuellement une expérience limitée de la représentation des patients au sein des Comités d'éthique et se trouve en pleine phase d'apprentissage en la matière. Il est donc important de garantir la qualité de la représentation des patients au sein des Comités d'éthique tout en conservant une certaine flexibilité.

Premièrement, les trois fédérations d'organisations représentatives de patients sont respectivement francophone, néerlandophone et germanophone. Chaque Comité d'éthique pourra bien sûr se tourner vers plusieurs, voire toutes les fédérations, afin de se voir proposer un ou plusieurs candidats-représentants des patients. Il ne convient cependant pas d'imposer nécessairement ce surcroît de travail ni aux Comités d'éthique, ni aux fédérations.

De plus, la possibilité pour le Comité d'éthique de nommer son représentant des patients parmi les candidatures motivées et démontrant la représentativité du candidat a été ajoutée pour assurer la flexibilité nécessaire par exemple si les fédérations n'étaient pas en mesure de présenter un candidat ou si le Comité d'éthique avait éventuellement déjà identifié un candidat apte à occuper le mandat de représentant des patients.

Ensuite, les points 1° et 2° de l'article 8, alinéa 2, ont été conservés dans la mesure où ils ne concernent pas des données personnelles, comme le considère le Conseil d'Etat aux points 3.1.2. et 5. de son avis. Cette confusion peut venir de la référence aux noms des membres au point 1 qui a bien été supprimée. Les procédures écrites visées à ces points reprennent des dispositions relatives aux membres et au personnel administratif du Comité d'éthique sans que ces derniers ne soient personnellement nommés. Les membres seront au contraire caractérisés selon les qualités objectives qu'ils remplissent ou non (président, vice-président, médecin, spécialiste en telle matière, etc.). Les procédures écrites ne devront par conséquent pas être modifiées dès qu'un membre serait remplacé.

La portée du protocole d'entente aux modalités pratiques de la collaboration entre l'AFMPS et le Collège, visé à l'article 38, a été précisée conformément au point 3.6. de l'avis du Conseil d'Etat. Elle concerne non seulement les procédures visées au chapitre 4 mais également la procédure d'agrément des Comités d'éthique et les mesures correctives à leur égard.

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN
EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

[C – 2017/13752]

9 OKTOBER 2017. — Koninklijk besluit tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

VERSLAG AAN DE KONING

Sire,

Het ontwerp van besluit dat ik de eer heb aan Uwe Majesteit voor te leggen, strekt ertoe, zoals het opschrift aangeeft, de wet van 7 mei 2017 uit te voeren. Het strekt er tevens toe de regels voor de aanwijzing van het volledig erkend Ethisch comité in de zin van de wet van 7 mei 2004 in het kader van de proefprojecten zoals bedoeld in artikel 34/1 van dezelfde wet nader te bepalen en bepaalde oude verwijzingen betreffende klinische studies en proeven in het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik te wijzigen.

Het ontwerp van besluit werd aangepast naar aanleiding van het advies nr. 61.863/1/V van de Raad van State van 5 september 2017, dat in zijn geheel werd gevolgd, op één punt na. Enkele andere punten behoeven overigens een zekere rechtvaardiging.

Om te beginnen werd de aanbeveling van de Raad van State, opgenomen in punt 8 van zijn advies, met betrekking tot artikel 3, dat artikel 4 van het ontwerp werd, niet gevolgd. Het eerste lid van het artikel werd evenwel gewijzigd, in de zin dat het nu bepaalt dat het Ethisch comité zijn patiëntenvertegenwoordiger bij voorkeur aanduidt op voordracht van een federatie van representatieve patiëntenorganisaties of, in voorkomend geval, onder de gemotiveerde kandidaturen die de representativiteit van de kandidaat aantonen. Dit kan als volgt worden gemotiveerd.

België heeft momenteel niet veel ervaring op het gebied van de vertegenwoordiging van patiënten binnen Ethische comités en bevindt zich volop in een leerfase ter zake. Het is dan ook belangrijk om de kwaliteit van de patiëntenvertegenwoordiging binnen de Ethische comités te waarborgen, mits behoud van een zekere flexibilitéit.

In de eerste plaats zijn de drie federaties van representatieve patiëntenorganisaties respectievelijk Franstalig, Nederlandstalig en Duitstalig. Elk Ethisch comité kan zich uiteraard wenden tot meerdere of zelfs alle federaties om één of meerdere kandidaat-patiëntenvertegenwoordigers voor te dragen. Het past evenwel niet om deze bijkomende werklust op te leggen aan de Ethische comités, noch aan de federaties.

Teneinde de nodige flexibilitéit te waarborgen werd bovendien de mogelijkheid toegevoegd voor het Ethisch comité om zijn patiëntenvertegenwoordiger te benoemen onder de gemotiveerde kandidaturen die de representativiteit van de kandidaat aantonen, bijvoorbeeld als de federaties niet in staat zouden zijn om een kandidaat voor te dragen of indien het Ethisch comité eventueel al een geschikte kandidaat heeft geïdentificeerd om het mandaat van patiëntenvertegenwoordiger op te nemen.

Verder werden de punten 1° en 2° van artikel 8, tweede lid, behouden aangezien zij geen betrekking hebben op persoonsgegevens. De Raad van State beschouwt de opgelijste elementen evenwel als persoonsgegevens in de punten 3.1.2. en 5. van zijn advies. Deze verwarring kan voortvloeien uit de verwijzing naar de namen van de leden in punt 1, die wel degelijk werd verwijderd. De in deze punten bedoelde schriftelijke procedures bevatten bepalingen met betrekking tot de leden en de administratieve medewerkers van het Ethisch comité, zonder dat deze persoonlijk genoemd worden. De leden worden daarentegen ingedeeld volgens de objectieve hoedanigheid die zij al dan niet vervullen (voorzitter, ondervoorzitter, arts, specialist op een bepaald gebied, enz.). Op die manier hoeven de schriftelijke procedures niet te worden gewijzigd zodra een lid zou worden vervangen.

De reikwijdte van het memorandum van overeenstemming aangaande de praktische modaliteiten van de samenwerking tussen het FAGG en het College, bedoeld in artikel 38, werd overeenkomstig punt 3.6 van het advies van de Raad van State nader bepaald. Het memorandum heeft niet enkel betrekking op de in hoofdstuk 4 bedoelde procedures, maar ook op de erkenningsprocedure van de Ethische comités en de corrigerende maatregelen ten aanzien van deze comités.

Pour finir, la proposition des délégués du Gouvernement reprise au point 10 a été mise en œuvre telle qu'elle a été soumise au Conseil d'Etat. Il est cependant vrai qu'une séparation claire ne peut pas nécessairement être tracée entre les dispositions relatives au fonctionnement, et celles relatives au système de qualité du Comité d'éthique, les deux étant entremêlées. L'on rappellera pour le surplus l'absence de portée normative d'un intitulé.

J'ai l'honneur d'être,

Sire,
de Votre Majesté,
le très respectueux
et très fidèle serviteur,

La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

CONSEIL D'ÉTAT, section de législation

Avis 61.863/1/V du 5 septembre 2017 sur un projet d'arrêté royal 'portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain'

Le 12 juillet 2017, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par la Ministre de la Santé publique à communiquer un avis, dans un délai de trente jours, prorogé de plein droit jusqu'au 28 août 2017 (**), et encore prorogé jusqu'au 11 septembre 2017, sur un projet d'arrêté royal 'portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain'.

Le projet a été examiné par la première chambre des vacations le 29 août 2017. La chambre était composée de Wilfried VAN VAERENBERGH, conseiller d'État, président, Jeroen VAN NIEUWENHOVE et Peter SOURBRON, conseillers d'État, et Greet VERBERCKMOES, greffier.

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

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

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 5 septembre 2017.

*

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

*

PORTÉE DU PROJET

2. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis a pour objet de pourvoir à l'exécution de la loi du 7 mai 2017 'relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain'. Cette loi comporte des dispositions visant à donner exécution au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 'relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE'.

Les mesures d'exécution contenues dans le présent projet concernent la composition, le fonctionnement et l'agrément des Comités d'éthique 1 (articles 2 à 21 du projet), les critères de désignation du comité d'éthique habilité à rendre son avis sur la demande d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'un essai clinique (articles 22 à 29), le fonctionnement du Collège 2 (articles 30 et 31), les procédures et modalités d'évaluation relatives aux demandes d'autorisation d'essais cliniques, de modification substantielle et d'élargissement ultérieur (articles 32 à 38), les autorisations de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires (articles 39 à 46) et l'inspection, le contrôle et les sanctions, au nombre desquels figurent des dispositions d'application du règlement d'exécution (UE) 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 'sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil' (articles 47 à 50).

Tot slot werd het voorstel van de gedelegeerden van de Regering, opgenomen in punt 10, geïmplementeerd zoals voorgelegd aan de Raad van State. Het klopt echter dat er niet noodzakelijkerwijs een duidelijke scheiding kan worden gemaakt tussen de bepalingen met betrekking tot de werking en deze met betrekking tot het kwaliteitssysteem van het Ethisch comité, aangezien beide met elkaar verweven zijn. Er wordt voor het overige herinnerd aan het ontbreken van normatieve draagwijdte van een titel.

Ik heb de eer te zijn,

Sire,
van Uwe Majesteit,
de zeer eerbiedige
en zeer getrouwe dienaar,

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

RAAD VAN STATE, afdeling Wetgeving

Advies 61.863/1/V van 5 september 2017 over een ontwerp van koninklijk besluit 'tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik'

Op 12 juli 2017 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen, van rechtswege verlengd tot 28 augustus 2017, (*) en nogmaals verlengd tot 11 september 2017, een advies te verstrekken over een ontwerp van koninklijk besluit 'tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik'.

Het ontwerp is door de eerste vakantiekamer onderzocht op 29 augustus 2017. De kamer was samengesteld uit Wilfried VAN VAERENBERGH, staatsraad, voorzitter, Jeroen VAN NIEUWENHOVE en Peter SOURBRON, staatsraden, en Greet VERBERCKMOES, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

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

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 5 september 2017.

*

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

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

2. Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt ertoe uitvoering te geven aan de wet van 7 mei 2017 'betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik'. Die wet bevat bepalingen ter uitvoering van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 'betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG'.

De uitvoeringsmaatregelen die in dit ontwerp aan bod komen, betreffen de samenstelling, de werking en de erkenning van de Ethische comités¹⁰ (artikelen 2 tot 21 van het ontwerp), de criteria voor de aanduiding van het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van een klinische proef (artikelen 22 tot 29), de werking van het College¹¹ (artikelen 30 en 31), de procedures en modaliteiten (lees: nadere regels) met betrekking tot de beoordeling van aanvragen tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van klinische proeven (artikelen 32 tot 38), de vergunningen voor vervaardiging of invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen (artikelen 39 tot 46) en de inspectie, controle en sancties, waaronder bepalingen ter uitvoering van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556 van de Commissie van 24 maart 2017 'houdende de nadere regeling voor de inspectieprocedures inzake goede klinische praktijken overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad' (artikelen 47 tot 50).

Le projet comporte également une disposition concernant les projets pilotes organisés par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (ci-après : l'A.F.M.P.S.) avant l'entrée en vigueur de la loi du 7 mai 2017, visés à l'article 34/1 de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine' (article 51).

Dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006 'relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire', les références à des dispositions de la loi du 7 mai 2004 concernant des essais cliniques et à la directive 2001/20/CE 3 sont remplacées par des références au règlement (UE) n° 536/2014 et à la loi du 7 mai 2017 (articles 52 à 57).

Plusieurs dispositions de la loi du 7 mai 2017, ainsi qu'un certain nombre de dispositions de l'arrêté envisagé, entreront en vigueur le dixième jour qui suit la publication de l'arrêté envisagé au *Moniteur belge*. Les autres dispositions de cet arrêté entreront en vigueur à la date à laquelle le règlement est applicable conformément à son article 99, alinéa 2.

FONDEMENT JURIDIQUE

3.1. Les articles 2 à 21 de l'arrêté en projet trouvent en principe un fondement juridique dans les articles 6, § 2, alinéa 2, § 3 et § 5, de la loi du 7 mai 2017. Ces dispositions habiliteront le Roi à fixer les modalités concernant la composition du Comité d'éthique, les normes d'agrément auxquelles le Comité d'éthique doit répondre, ainsi que des normes complémentaires d'agrément afférentes à l'évaluation des essais de phase I, et la procédure de demande, de suspension et de retrait de l'agrément, en ce compris la possibilité d'imposer un agrément supplémentaire pour l'évaluation des essais de phase I.

Certaines des dispositions en projet nécessitent toutefois un examen approfondi.

3.1.1. L'article 6, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 3^o, et alinéa 2, de l'arrêté en projet fait mention de suppléants des membres du Comité d'éthique. Contrairement à ce qui est le cas pour le Collège, la loi du 7 mai 2017 ne prévoit pas expressément de membres suppléants pour le Comité d'éthique. Il peut cependant être admis qu'un système peut être prévu en se fondant sur l'habilitation à fixer les modalités concernant la composition du Comité d'éthique, prévue à l'article 6, § 2, alinéa 2, de la loi précitée. Il est dès lors requis de prévoir également expressément ces suppléants. Dans cette optique, les délégués ont proposé d'insérer la disposition suivante dans le projet :

« Art. 1/1. Het Ethisch Comité kan voor elk van haar leden plaatsvervangende leden aanduiden. Het plaatsvervangend lid dient in dergelijk geval aan dezelfde voorwaarden te voldoen als het lid dat door hem zou worden vervangen ».

Le Conseil d'État peut se rallier à cette proposition de texte, à condition d'insérer l'article concerné dans la section 1^{re} du chapitre 2 du projet et d'adapter la numérotation des articles.

3.1.2. Les articles 7, § 1, 1^o et 2^o, 8, alinéa 2, 1^o et 2^o, 10 et 14, alinéa 2, 3^o, de l'arrêté en projet impliquent le traitement des données à caractère personnel au sens de l'article 1^{er}, § 1^{er}, de la loi du 8 décembre 1992 'relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel', de sorte qu'il y a lieu de tenir compte du principe de légalité inscrit à l'article 22 de la Constitution. Ce principe implique que les cas de traitement de données à caractère personnel ainsi que la finalité de ce traitement sont réglés par la loi. La loi du 7 mai 2017 ne semble pas comporter de dispositions qui pourraient fournir ce fondement légal. Il peut uniquement être admis pour l'article 14, alinéa 2, 3^o, de l'arrêté en projet que le traitement des données à caractère personnel qu'il règle est une conséquence intrinsèque de la mise en œuvre d'un système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêts des membres du Comité éthique, visé aux articles 6, § 3, alinéa 2, 2^o, et 8, alinéa 3, de cette loi.

À moins de créer encore le fondement légal requis, les autres dispositions en projet précitées devront être omises du projet.

3.2. Les articles 22 à 26 et 28 de l'arrêté en projet trouvent un fondement juridique dans l'article 7 de la loi du 7 mai 2017. L'article 29 de l'arrêté en projet peut se fonder sur le pouvoir général d'exécution du Roi, combiné avec la disposition légale précitée.

Het ontwerp bevat tevens een bepaling betreffende de proefprojecten georganiseerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (hierna : het FAGG) voor de inwerkingtreding van de wet van 7 mei 2017, als bedoeld in artikel 34/1 van de wet van 7 mei 2004 'inzake experimenten op de menselijke persoon' (artikel 51).

De verwijzingen in het koninklijk besluit van 14 december 2006 'betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik' naar bepalingen van de wet van 7 mei 2004 die betrekking hebben op klinische proeven en naar richtlijn 2001/20/EG12 worden vervangen door verwijzingen naar verordening (EU) nr. 536/2014 en naar de wet van 7 mei 2017 (artikelen 52 tot 57).

Een aantal bepalingen van de wet van 7 mei 2017, alsook een aantal bepalingen van het te nemen besluit worden in werking gesteld op de tiende dag die volgt op de bekendmaking in het *Belgisch Staatsblad* van het te nemen besluit. De overige bepalingen van het te nemen besluit worden in werking gesteld op de datum waarop de verordening van toepassing zal zijn overeenkomstig artikel 99, tweede alinea, ervan.

RECHTSGROND

3.1. De artikelen 2 tot 21 van het ontworpen besluit vinden in beginsel rechtsgrond in de artikelen 6, § 2, tweede lid, § 3 en § 5, van de wet van 7 mei 2017. Bij die bepalingen wordt de Koning gemachtigd om nadere regels te bepalen betreffende de samenstelling van het Ethisch comité, om erkenningsnormen vast te stellen waaraan het Ethisch comité moet voldoen, alsook bijkomende erkenningsnormen met betrekking tot de beoordeling van proeven van fase I, en om de procedure voor erkenning, schorsing en intrekking van de erkenning vast te stellen, met inbegrip van de mogelijkheid om een bijkomende erkenning verplicht te stellen voor klinische proeven van fase I.

Sommige van de ontworpen bepalingen vergen evenwel een nader onderzoek.

3.1.1. In artikel 6, § 1, eerste lid, 3^o, en tweede lid, van het ontworpen besluit wordt gewag gemaakt van plaatsvervangers van de leden van het Ethisch comité. Anders dan voor het College wordt in de wet van 7 mei 2017 niet uitdrukkelijk voorzien in plaatsvervangende leden voor het Ethisch comité. Er kan wel worden aangenomen dat in een systeem van plaatsvervangers kan worden voorzien op grond van de machtiging om nadere regels te bepalen betreffende de samenstelling van het Ethisch comité, vervat in artikel 6, § 2, tweede lid, van de voormelde wet. Het is dan wel vereist dat die plaatsvervangers ook uitdrukkelijk worden ingesteld. De gemachtigden stelden voor om daartoe de volgende bepaling in het ontwerp op te nemen:

“Art. 1/1. Het Ethisch Comité kan voor elk van haar leden plaatsvervangende leden aanduiden. Het plaatsvervangend lid dient in dergelijk geval aan dezelfde voorwaarden te voldoen als het lid dat door hem zou worden vervangen.”

De Raad van State kan zich bij dat tekstvoorstel aansluiten, mits het betrokken artikel wordt opgenomen in afdeling 1 van hoofdstuk 2 van het ontwerp en de artikelen worden vernummerd.

3.1.2. De artikelen 7, § 1, 1^o en 2^o, 8, tweede lid, 1^o en 2^o, 10 en 14, tweede lid, 3^o, van het ontworpen besluit impliceren de verwerking van persoonsgegevens in de zin van artikel 1, § 1, van de wet van 8 december 1992 'tot bescherming van de persoonlijke levensfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens', zodat rekening moet worden gehouden met het legaliteitsbeginsel vervat in artikel 22 van de Grondwet. Dat beginsel houdt in dat de gevallen waarin persoonsgegevens worden verwerkt, alsook de finaliteit van die verwerking bij wet worden geregeld. In de wet van 7 mei 2017 lijken geen bepalingen voor te komen die deze wettelijke grondslag zouden kunnen bieden. Enkel voor artikel 14, tweede lid, 3^o, van het ontworpen besluit kan worden aangenomen dat de erin geregelde verwerking van persoonsgegevens een intrinsiek gevolg is van de implementatie van een registratie- en beheersysteem voor belangenconflicten van de leden van het Ethisch comité, zoals bedoeld in de artikelen 6, § 3, tweede lid, 2^o, en 8, derde lid, van deze wet.

Behoudens indien alsnog de vereiste wettelijke grondslag wordt gecreëerd, moeten de overige voormelde ontworpen bepalingen uit het ontwerp worden weggelaten.

3.2. De artikelen 22 tot 26 en 28 van het ontworpen besluit vinden rechtsgrond in artikel 7 van de wet van 7 mei 2017. Voor artikel 29 van het ontworpen besluit kan worden gesteund op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, gelezen in samenhang met de voormelde wetsbepaling.

Tel n'est pas le cas pour l'article 27 de l'arrêté en projet, qui règle les délais dans lesquels le Collège doit désigner le Comité d'éthique. À l'objection selon laquelle l'article 7 de la loi du 7 mai 2017 ne procure pas de fondement juridique à pareilles règles relatives aux délais, les délégués ont répondu ce qui suit :

« Terecht bemerkt u dat zulks aanwijzingstermijnen betreft, eerder dan aanwijzingscriteria. Dit volgt op de validatie van de aanvraag. O.i. maakt dit deel uit van de beoordelingsprocedure, die vastgelegd wordt door de Koning overeenkomstig art. 17, lid 1 van de wet. De plus, l'article 48, § 4 est la base légale pour ce qui concerne l'alinéa 1^{er}, 3^o, et l'alinéa 2, pour ce qui concerne le recours gracieux ».

Le Conseil d'État peut se rallier à ce point de vue, étant entendu que, outre les articles 17, alinéa 1^{er}, et 48, § 4, de la loi du 7 mai 2017, les articles 25, alinéa 1^{er}, et 31, alinéa 1^{er}, doivent également être considérés comme procurant un fondement juridique à l'article 27 de l'arrêté en projet.

3.3. Le fondement juridique des articles 30 et 31 de l'arrêté en projet figure à l'article 9, § 1^{er}, alinéa 6, § 5 (combiné avec le pouvoir général d'exécution du Roi) et § 6, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017.

3.4. Les articles 32 à 36 de l'arrêté en projet trouvent en principe un fondement juridique dans les articles 16, alinéa 2, 24, alinéa 2, et 30, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017 (dans la mesure où ils concernent les missions respectives de l'A.F.M.P.S. et du Comité d'éthique lors de l'évaluation des demandes d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'essais cliniques) et dans les articles 17, alinéa 1^{er}, 19, 20, 25, alinéa 1^{er}, et 31, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 (dans la mesure où ils concernent la possibilité pour l'A.F.M.P.S. de solliciter l'avis du Comité d'éthique).

Le fait que l'article 32, § 1^{er}, alinéa 2, et § 2, de l'arrêté en projet détermine les aspects de la partie I du rapport d'évaluation 4 pour lesquels l'A.F.M.P.S. est seule responsable et que le Comité d'éthique est (seul) responsable de l'évaluation des aspects relevant de la partie II 5 pose toutefois problème. À la question de savoir comment cette disposition peut se concilier avec l'article 16, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017, qui prévoit que l'A.F.M.P.S. et le Comité d'éthique sont chargés conjointement de l'évaluation des aspects relevant des parties I et II du rapport d'évaluation, les délégués ont donné la réponse suivante :

« Artikel 16, eerste lid, van de wet bepaalt inderdaad dat beide actoren gezamenlijk belast zijn met de beoordeling van de in deel I en deel II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten. Daarbij bepaalt art. 16, tweede lid meteen dat de Koning de respectieve taken van het FAGG en het Ethisch comité in dat verband oplijst. Samen gelezen met art. 32, § 1, tweede lid, kan de Koning o.i. dus wel degelijk bepalen dat het FAGG de taak heeft om een bepaald deel te beoordelen, daar waar het Ethisch comité de taak heeft om het andere deel te beoordelen.

De reden hiertoe bestaat er hoofdzakelijk in dat niet strikt kan worden gezegd dat Deel I alleen maar wetenschappelijke elementen zou bevatten en dat Deel II alleen maar ethische aspecten behandelt. Het FAGG kan enkel belast worden met wetenschappelijke elementen, daar waar het Ethisch comité instaat (als enige) voor de ethische evaluatie. Hoewel er onzekerheid blijft bestaan, wordt duidelijk gemaakt dat het Ethisch comité zich beperkt tot deel II en de ethische aspecten van deel I, daar waar het FAGG zich beperkt tot (de wetenschappelijke aspecten van) deel I.

Desalniettemin zijn beide actoren gezamenlijk verantwoordelijk voor het eindrapport, dat geconsolideerd wordt tot een 'enkel advies' (lees: er wordt slechts één verslag opgesteld en opgeladen naar het EU portaal). Aangezien beide partijen gezamenlijk de beoordeling verrichten, kan dus enkel een positief advies geleverd worden indien beide instanties een positief advies verlenen (al dan niet onder voorwaarden).

Dit heeft echter geen impact op de 'werkverdeling', a.h.w., waarbij de Koning de taken van beide partijen duidelijk vastlegt per KB. Ceci n'empêche cependant pas le Comité d'éthique et l'AFMPS d'échanger sur un point qui ne relèverait de la compétence que de l'un ou de l'autre ».

À l'inverse de ce que soutiennent les délégués, il ne peut se déduire des articles 6, paragraphe 1, et 7, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 que la partie I ne concernerait que les aspects scientifiques et la partie II uniquement les aspects éthiques. En tout état de cause, il résulte de l'article 16, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 que l'A.F.M.P.S. et le Comité d'éthique doivent évaluer conjointement les deux parties, ce qui n'empêche pas que l'un des deux pourra, à cet égard, se fonder sur une première évaluation qui a été faite par l'autre. L'article 32 du projet doit être révisé à la lumière de ce qui précède.

3.5. L'article 37 de l'arrêté en projet tire son fondement juridique des articles 23, 28 et 35 de la loi du 7 mai 2017.

Dat is niet het geval voor artikel 27 van het ontworpen besluit, dat de termijnen regelt waarbinnen het College het Ethisch comité moet aanwijzen. Op de bedenking dat artikel 7 van de wet van 7 mei 2017 geen rechtsgrond biedt voor een dergelijke termijnregeling, antwoordden de gemachtigden het volgende:

“Terecht bemerkt u dat zulks aanwijzingstermijnen betreft, eerder dan aanwijzingscriteria. Dit volgt op de validatie van de aanvraag. O.i. maakt dit deel uit van de beoordelingsprocedure, die vastgelegd wordt door de Koning overeenkomstig art. 17, lid 1 van de wet. De plus, l'article 48, § 4 est la base légale pour ce qui concerne l'alinéa 1^{er}, 3^o, et l'alinéa 2, pour ce qui concerne le recours gracieux.”

De Raad van State kan zich bij die zienswijze aansluiten, met dien verstande dat naast de artikelen 17, eerste lid, en 48, § 4, van de wet van 7 mei 2017 ook de artikelen 25, eerste lid, en 31, eerste lid, als rechtsgrond moeten worden aangemerkt voor artikel 27 van het ontworpen besluit.

3.3. De rechtsgrond voor de artikelen 30 en 31 van het ontworpen besluit wordt geboden door artikel 9, § 1, zesde lid, § 5 (gelezen in samenhang met de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning) en § 6, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.

3.4. De artikelen 32 tot 36 van het ontworpen besluit vinden in beginsel rechtsgrond in de artikelen 16, tweede lid, 24, tweede lid, en 30, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017 (in zoverre ze betrekking hebben op de respectieve taken van het FAGG en van het Ethisch comité bij de beoordeling van aanvragen tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van klinische proeven) en in de artikelen 17, eerste lid, 19, 20, 25, eerste lid, en 31, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 (in zoverre ze betrekking hebben op de mogelijkheid van het FAGG om het advies van het Ethisch comité in te winnen).

Problematisch is wel dat in artikel 32, § 1, tweede lid, en § 2, van het ontworpen besluit wordt bepaald voor welke aspecten van deel I van het beoordelingsrapport¹³ het FAGG alleen verantwoordelijk is en dat het Ethisch comité (alleen) verantwoordelijk is voor de beoordeling van de aspecten die onder deel IIIA vallen. Op de vraag hoe dit in overeenstemming kan worden gebracht met artikel 16, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017, dat bepaalt dat het FAGG en het Ethisch Comité gezamenlijk belast zijn met de beoordeling van de in deel I en deel II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten, antwoordden de gemachtigden het volgende:

“Artikel 16, eerste lid, van de wet bepaalt inderdaad dat beide actoren gezamenlijk belast zijn met de beoordeling van de in deel I en deel II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten. Daarbij bepaalt art. 16, tweede lid meteen dat de Koning de respectieve taken van het FAGG en het Ethisch comité in dat verband oplijst. Samen gelezen met art. 32, § 1, tweede lid, kan de Koning o.i. dus wel degelijk bepalen dat het FAGG de taak heeft om een bepaald deel te beoordelen, daar waar het Ethisch comité de taak heeft om het andere deel te beoordelen.

De reden hiertoe bestaat er hoofdzakelijk in dat niet strikt kan worden gezegd dat Deel I alleen maar wetenschappelijke elementen zou bevatten en dat Deel II alleen maar ethische aspecten behandelt. Het FAGG kan enkel belast worden met wetenschappelijke elementen, daar waar het Ethisch comité instaat (als enige) voor de ethische evaluatie. Hoewel er onzekerheid blijft bestaan, wordt duidelijk gemaakt dat het Ethisch comité zich beperkt tot deel II en de ethische aspecten van deel I, daar waar het FAGG zich beperkt tot (de wetenschappelijke aspecten van) deel I.

Desalniettemin zijn beide actoren gezamenlijk verantwoordelijk voor het eindrapport, dat geconsolideerd wordt tot een 'enkel advies' (lees: er wordt slechts één verslag opgesteld en opgeladen naar het EU portaal). Aangezien beide partijen gezamenlijk de beoordeling verrichten, kan dus enkel een positief advies geleverd worden indien beide instanties een positief advies verlenen (al dan niet onder voorwaarden).

Dit heeft echter geen impact op de 'werkverdeling', a.h.w., waarbij de Koning de taken van beide partijen duidelijk vastlegt per KB. Ceci n'empêche cependant pas le Comité d'éthique et l'AFMPS d'échanger sur un point qui ne relèverait de la compétence que de l'un ou de l'autre.”

Anders dan de gemachtigden voorhouden, kan uit de artikelen 6, lid 1, en 7, lid 1, van verordening (EU) nr. 536/2014 niet worden afgeleid dat deel I enkel de wetenschappelijke aspecten zou betreffen en deel II enkel de ethische aspecten. Hoe dan ook impliceert artikel 16, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 dat het FAGG en het Ethisch comité de twee delen gezamenlijk moeten beoordelen, hetgeen niet wegneemt dat de ene daarbij voort kan gaan op een eerste beoordeling die door de andere is gebeurd. Artikel 32 van het ontwerp moet in het licht daarvan worden herzien.

3.5. Artikel 37 van het ontworpen besluit ontleent zijn rechtsgrond aan de artikelen 23, 28 en 35 van de wet van 7 mei 2017.

3.6. À supposer que l'article 38 de l'arrêté en projet ne porte que sur la collaboration entre l'A.F.M.P.S. et le Collège concernant l'évaluation des demandes d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'essais cliniques, on peut se fonder à cet effet sur le pouvoir général d'exécution du Roi, combiné avec les dispositions de la loi du 7 mai 2017, qui constituent le fondement juridique des articles 32 à 37 de l'arrêté en projet. Il est dès lors conseillé de préciser cette limitation de la portée de l'article 38, par exemple en faisant état de la collaboration « concernant les procédures visées dans le présent chapitre ».

3.7. Les articles 39 à 42 de l'arrêté en projet trouvent en principe un fondement juridique dans l'article 38, § 3, de la loi du 7 mai 2017.

L'article 39 de l'arrêté en projet mentionne uniquement les demandes d'autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments expérimentaux prévues à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014. L'article 38, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 3°, de la loi du 7 mai 2017 y ajoute une obligation d'autorisation pour les médicaments auxiliaires, en dépit des objections formulées par le Conseil d'État concernant la compatibilité de cette obligation d'autorisation avec le règlement (UE) n° 536/2014. Comme en conviennent les délégués, l'intention est également de faire référence aux autorisations pour médicaments auxiliaires et il faut dès lors viser l'article 38, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 et non l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014.

3.8. L'article 43 de l'arrêté en projet prévoit que l'autorisation de fabrication ou d'importation visée est considérée, le cas échéant, comme une partie de l'autorisation visée à l'article 12bis, § 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments' (ci-après : la loi sur les médicaments). Les délégués ont déclaré à propos de la disposition en projet ce qui suit :

« Cette disposition est actuellement d'application dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 dont l'objectif était la mise en place d'un système d'autorisations cohérent. Elle n'est cependant pas utilisée en pratique. Nous proposons donc de supprimer l'article 43 ».

Compte tenu de cette déclaration, on omettra l'article 43 du projet.

3.9. Selon les délégués, l'article 6quater, § 3, alinéa 1^{er}, 3°, de la loi sur les médicaments, combiné avec l'article 6quater, § 3, alinéa 3, de la même loi, procure le fondement juridique de l'article 44 de l'arrêté en projet.

Dans la mesure où la disposition en projet concerne les médicaments auxiliaires, son fondement juridique doit toutefois être recherché dans l'article 38, § 3, deuxième phrase, de la loi du 7 mai 2017, qui autorise le Roi à prendre les mesures nécessaires afin de protéger la santé publique à propos de la fabrication, l'importation et l'exportation de médicaments (en l'occurrence auxiliaires). En ce qui concerne la finalité requise de la protection de la santé publique, les délégués ont déclaré ce qui suit :

« Het beperken van de verkoop van geneesmiddelen voor onderzoek en van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen of toegelaten auxiliaire geneesmiddelen die het voorwerp uitmaken van een wijziging die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt, tot bepaalde actoren betreft een nodige maatregel ter vrijwaring van de volksgezondheid. Geneesmiddelen voor onderzoek zijn immers niet bedoeld om te worden verkocht in het reguliere circuit, aangezien deze geneesmiddelen nog dienen te worden onderzocht en dus onbekende risico's met zich meebrengen. Derhalve moeten de geneesmiddelen binnen het afzonderlijke, gesloten circuit voor geneesmiddelen voor onderzoek blijven en mogen zij enkel worden afgeleverd aan de onderzoeker, die ze zal gebruiken, een andere vergunninghouder of een apotheker.

L'on propose par ailleurs de préciser à l'alinéa 1^{er} que l'on vise les titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'importation au sens de la loi ainsi que les pharmaciens qui exploitent une pharmacie ouverte au public ou hospitalière (il convient en effet qu'il ne soit pas permis à un pharmacien qui a un diplôme, un visa et est inscrit sur le tableau de l'ordre de se faire livrer les médicaments expérimentaux ou auxiliaires en dehors d'une pharmacie, par exemple dans son garage). Pour cette dernière précision, des recherches plus précises devront être effectuées afin de trouver une référence correcte ».

Le Conseil d'État peut se rallier à ce point de vue, qui peut également s'appliquer spécifiquement aux médicaments auxiliaires. Il peut également être souscrit à la précision de l'alinéa 1^{er} de la disposition en projet, proposée par les délégués.

3.6. In de veronderstelling dat artikel 38 van het ontworpen besluit enkel betrekking heeft op de samenwerking tussen het FAGG en het College aangaande de beoordeling van aanvragen tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van klinische proeven, kan ervoor worden gestuurd op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, gelezen in samenhang met de bepalingen van de wet van 7 mei 2017 die de rechtsgrond vormen voor de artikelen 32 tot 37 van het ontworpen besluit. Het is dan wel raadzaam om deze beperking van de draagwijdte van artikel 38 te expliciteren, bijvoorbeeld door gewag te maken van de samenwerking "aangaande de procedures bedoeld in dit hoofdstuk".

3.7. De artikelen 39 tot 42 van het ontworpen besluit vinden in beginsel rechtsgrond in artikel 38, § 3, van de wet van 7 mei 2017.

Artikel 39 van het ontworpen besluit maakt enkel gewag van aanvragen voor vergunningen voor vervaardiging of invoer van geneesmiddelen voor onderzoek, zoals voorgeschreven bij artikel 61, lid 1, van verordening (EU) nr. 536/2014. Bij artikel 38, § 1, eerste lid, 3°, van de wet van 7 mei 2017 is daar een vergunningsplicht aan toegevoegd voor auxiliaire geneesmiddelen, ondanks bezwaren van de Raad van State aangaande de verenigbaarheid van die vergunningsplicht met verordening (EU) nr. 536/2014. De gemachtigden beaamden dat het de bedoeling is om ook te verwijzen naar de vergunningen voor auxiliaire geneesmiddelen en dat dan ook moet worden verwezen naar artikel 38, § 1, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 in plaats van naar artikel 61, lid 1, van verordening (EU) nr. 536/2014.

3.8. Artikel 43 van het ontworpen besluit schrijft voor dat de beoogde vergunning voor vervaardiging of invoer in voorkomend geval wordt beschouwd als een deel van de vergunning bedoeld in artikel 12bis, § 1, van de wet van 25 maart 1964 'op de geneesmiddelen' (hierna: de geneesmiddelenwet). De gemachtigden verklaarden over de ontworpen bepaling het volgende:

“Cette disposition est actuellement d'application dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 dont l'objectif était la mise en place d'un système d'autorisations cohérent. Elle n'est cependant pas utilisée en pratique. Nous proposons donc de supprimer l'article 43.”

Artikel 43 moet in het licht van die verklaring worden weggelaten uit het ontwerp.

3.9. De rechtsgrond voor artikel 44 van het ontworpen besluit wordt volgens de gemachtigden geboden door artikel 6quater, § 3, eerste lid, 3°, van de geneesmiddelenwet, gelezen in samenhang met artikel 6quater, § 3, derde lid, van dezelfde wet.

In zoverre de ontworpen bepaling betrekking heeft op auxiliaire geneesmiddelen, moet de rechtsgrond ervoor evenwel worden gezocht in artikel 38, § 3, tweede zin, van de wet van 7 mei 2017, waarbij de Koning wordt gemachtigd om ter bescherming van de volksgezondheid de nodige maatregelen te nemen aangaande de vervaardiging, invoer en uitvoer van (in dit geval auxiliaire) geneesmiddelen. Wat betreft de vereiste finaliteit van de bescherming van de volksgezondheid verklaarden de gemachtigden het volgende:

“Het beperken van de verkoop van geneesmiddelen voor onderzoek en van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen of toegelaten auxiliaire geneesmiddelen die het voorwerp uitmaken van een wijziging die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt, tot bepaalde actoren betreft een nodige maatregel ter vrijwaring van de volksgezondheid. Geneesmiddelen voor onderzoek zijn immers niet bedoeld om te worden verkocht in het reguliere circuit, aangezien deze geneesmiddelen nog dienen te worden onderzocht en dus onbekende risico's met zich meebrengen. Derhalve moeten de geneesmiddelen binnen het afzonderlijke, gesloten circuit voor geneesmiddelen voor onderzoek blijven en mogen zij enkel worden afgeleverd aan de onderzoeker, die ze zal gebruiken, een andere vergunninghouder of een apotheker.

L'on propose par ailleurs de préciser à l'alinéa 1^{er} que l'on vise les titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'importation au sens de la loi ainsi que les pharmaciens qui exploitent une pharmacie ouverte au public ou hospitalière (il convient en effet qu'il ne soit pas permis à un pharmacien qui a un diplôme, un visa et est inscrit sur le tableau de l'ordre de se faire livrer les médicaments expérimentaux ou auxiliaires en dehors d'une pharmacie, par exemple dans son garage). Pour cette dernière précision, des recherches plus précises devront être effectuées afin de trouver une référence correcte.”

De Raad van State kan zich aansluiten bij deze zienswijze, die ook specifiek op auxiliaire geneesmiddelen kan worden betrokken. Ook de door de gemachtigden voorgestelde precisering van het eerste lid van de ontworpen bepaling kan worden bijgetreden.

3.10. À propos de l'article 45 de l'arrêté en projet, les délégués ont déclaré ce qui suit :

« L'article 45 doit être supprimé du projet dans la mesure où il empiète sur la compétence de la Commission européenne. Les règles relatives aux inspections ainsi qu'aux conséquences du respect des bonnes pratiques de fabrication seront reprises dans un acte délégué de la Commission, à l'heure actuelle à l'état de draft : 'Commission Delegated Regulation (EU) No .../... supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections' ([http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM:Ares\(2017\)203309&qid=1503413515214](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM:Ares(2017)203309&qid=1503413515214)) ».

Le règlement délégué en projet de la Commission européenne prévoit en effet des modalités relatives au contrôle des fabricants qui doit être exercé par eux-mêmes et par les États membres, dont les compétences de contrôle des inspecteurs, la procédure à suivre et la possibilité de suspension et de retrait de l'autorisation de fabrication. L'article 45 doit dès lors être omis du projet.

3.11. L'article 39 de la loi du 7 mai 2017 procure un fondement juridique à l'article 46 et à l'annexe I (lire : l'annexe) de l'arrêté en projet.

3.12. L'article 47 de l'arrêté en projet trouve son fondement juridique dans l'article 41, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017.

3.13. Les articles 48 à 50 de l'arrêté en projet tirent leur fondement juridique de l'article 43, alinéa 4, de la loi du 7 mai 2017.

3.14. L'article 51 de l'arrêté en projet trouve un fondement juridique dans l'article 34/1, alinéa 4, de la loi du 7 mai 2004 'relative aux expérimentations sur la personne humaine'.

3.15. En ce qui concerne les articles 52 à 57 de l'arrêté en projet, qui sont limités à l'adaptation de références faites dans l'arrêté royal du 14 décembre 2006 aux nouvelles règles contenues dans le règlement (UE) n° 536/2014 et dans la loi du 7 mai 2017, on peut s'appuyer sur le pouvoir général d'exécution du Roi, combiné avec la loi du 7 mai 2017.

3.16. L'article 58, 1^o, de l'arrêté en projet, qui met en vigueur plusieurs dispositions de la loi du 7 mai 2017, trouve son fondement juridique dans l'article 62, § 1^{er}, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

A. Conformité avec le règlement (UE) n° 536/2014

4.1. En ce qui concerne la conformité de l'article 44 du projet avec le règlement (UE) n° 536/2014, la question se pose de savoir si la distribution de médicaments expérimentaux et auxiliaires n'est pas harmonisée dans sa totalité par le règlement et, par conséquent, ne peut plus être réglée par les États membres. À cet égard, les délégués ont fourni les précisions suivantes :

« La distribution des médicaments expérimentaux et auxiliaires n'est pas harmonisée par le règlement 536/2014. Seules les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de fabrication des médicaments sont visées. L'on retrouve tout au plus dans le 'Consultation document Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014', l'indication suivante : 'The manufacturer should retain the order for investigational medicinal products. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their distribution and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer'. L'on peut également y lire qu'une procédure doit décrire la distribution des médicaments expérimentaux tels qu'emballés. Il y a une explication logique à ceci : les médicaments expérimentaux et auxiliaires non autorisés et les médicaments auxiliaires autorisés faisant l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché ne sont pas censés suivre un circuit de distribution régulier, comme cela est le cas pour les médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83. En effet, le médicament expérimental ou auxiliaire tel que visé ci-dessus ne présentent pas le profil de sécurité d'un médicament autorisé, pour lequel les essais cliniques ont justement permis de conclure à un bénéfice/risque positif pour les patients. Il convient dès lors que le titulaire de l'autorisation de fabrication ou d'importation ne puisse livrer en médicaments expérimentaux ou auxiliaires tels que visés ci-dessus qu'à un nombre restreint de personnes, directement concernées par l'essai clinique. Par ailleurs, l'alinéa 2 de l'article 44 impose seulement aux titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'importation de respecter le droit de l'État membre dans lequel ils exporteraient les médicaments concernés,

3.10. Over artikel 45 van het ontworpen besluit verklaarden de gemachtigden het volgende:

"L'article 45 doit être supprimé du projet dans la mesure où il empiète sur la compétence de la Commission européenne. Les règles relatives aux inspections ainsi qu'aux conséquences du respect des bonnes pratiques de fabrication seront reprises dans un acte délégué de la Commission, à l'heure actuelle à l'état de draft : 'Commission Delegated Regulation (EU) No .../... supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections' ([http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM:Ares\(2017\)203309&qid=1503413515214](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=PI_COM:Ares(2017)203309&qid=1503413515214))."

De ontworpen gedelegeerde verordening van de Europese Commissie voorziet inderdaad in nadere regels met betrekking tot de controle op fabrikanten die door henzelf en door de lidstaten moet worden uitgeoefend, waaronder de controlebevoegdheden van de inspecteurs, de te volgen procedure en de mogelijkheid van schorsing en intrekking van de vergunning voor vervaardiging. Artikel 45 moet dan ook worden weggelaten uit het ontwerp.

3.11. De rechtsgrond voor artikel 46 en bijlage I (lees: de bijlage) van het ontworpen besluit wordt geboden door artikel 39 van de wet van 7 mei 2017.

3.12. Artikel 47 van het ontworpen besluit vindt rechtsgrond in artikel 41, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017.

3.13. De artikelen 48 tot 50 van het ontworpen besluit ontleen hun rechtsgrond aan artikel 43, vierde lid, van de wet van 7 mei 2017.

3.14. De rechtsgrond voor artikel 51 van het ontworpen besluit wordt geboden door artikel 34/1, vierde lid, van de wet van 7 mei 2004 'inzake experimenten op de menselijke persoon'.

3.15. Voor de artikelen 52 tot 57 van het ontworpen besluit, die beperkt zijn tot de aanpassing van verwijzingen in het koninklijk besluit van 14 december 2006 naar de nieuwe regeling in verordening (EU) nr. 536/2014 en in de wet van 7 mei 2017, kan worden gesteund op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, gelezen in samenhang met de wet van 7 mei 2017.

3.16. Artikel 58, 1^o, van het ontworpen besluit, waarbij een aantal bepalingen van de wet van 7 mei 2017 in werking worden gesteld, ontleent zijn rechtsgrond aan artikel 62, § 1, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017.

ALGEMENE OPMERKINGEN

A. Overeenstemming met verordening (EU) nr. 536/2014

4.1. Wat betreft de overeenstemming van artikel 44 van het ontwerp met verordening (EU) nr. 536/2014 rijst de vraag of de distributie van geneesmiddelen voor onderzoek en van auxiliaire geneesmiddelen niet volledig is geharmoniseerd bij de verordening en bijgevolg niet meer door de lidstaten kan worden geregeld. De gemachtigden verstrekten in dat verband de volgende toelichting:

"La distribution des médicaments expérimentaux et auxiliaires n'est pas harmonisée par le règlement 536/2014. Seules les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de fabrication des médicaments sont visées. L'on retrouve tout au plus dans le 'Consultation document Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014', l'indication suivante : 'The manufacturer should retain the order for investigational medicinal products. The order should request the processing and/or packaging of a certain number of units and/or their distribution and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer'. L'on peut également y lire qu'une procédure doit décrire la distribution des médicaments expérimentaux tels qu'emballés. Il y a une explication logique à ceci : les médicaments expérimentaux et auxiliaires non autorisés et les médicaments auxiliaires autorisés faisant l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché ne sont pas censés suivre un circuit de distribution régulier, comme cela est le cas pour les médicaments autorisés conformément à la directive 2001/83. En effet, le médicament expérimental ou auxiliaire tel que visé ci-dessus ne présentent pas le profil de sécurité d'un médicament autorisé, pour lequel les essais cliniques ont justement permis de conclure à un bénéfice/risque positif pour les patients. Il convient dès lors que le titulaire de l'autorisation de fabrication ou d'importation ne puisse livrer en médicaments expérimentaux ou auxiliaires tels que visés ci-dessus qu'à un nombre restreint de personnes, directement concernées par l'essai clinique. Par ailleurs, l'alinéa 2 de l'article 44 impose seulement aux titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'importation de respecter le droit de l'État membre dans lequel ils exporteraient les médicaments concernés,

dans la mesure où ils ne peuvent livrer ces médicaments qu'à des personnes qui disposent d'une autorisation telle que prévue par le règlement ou qui y sont autorisés par la réglementation de l'Etat de destination. Ceci ne porte en rien atteinte à la législation européenne ».

Le Conseil d'État peut souscrire à cette explication.

4.2. Les articles 48 à 50 du projet visent à exécuter plusieurs dispositions du règlement d'exécution (UE) 2017/556. Toutefois, il ne suffit pas, en l'occurrence, d'énoncer que l'A.F.M.P.S. est responsable de l'exécution des obligations imposées et qu'elle met en place les procédures appropriées. Les auteurs du projet doivent vérifier où des modalités sont requises et doivent les insérer dans le projet.

À cet égard, il faut observer que la délégation que l'article 49 du projet confère à l'A.F.M.P.S. n'est pas admissible, étant donné que l'attribution d'un pouvoir réglementaire à un organisme public n'est en principe pas conforme aux principes généraux de droit public en ce qu'il est ainsi porté atteinte au principe de l'unité du pouvoir réglementaire et qu'un contrôle parlementaire direct fait défaut. En outre, les garanties dont est assortie la réglementation classique, telles que celles en matière de publication et de contrôle préventif exercé par la section de législation du Conseil d'État, sont absentes. Pareilles délégations ne se justifient dès lors que pour des raisons pratiques et dans la mesure où elles ont une portée très limitée ou principalement technique et où il peut être considéré que les organismes qui doivent appliquer la réglementation concernée ou la contrôler sont également les mieux placés pour l'élaborer en connaissance de cause.

Il ne s'agit pas en l'espèce de dispositions ayant une portée très limitée ou principalement technique, de sorte qu'un dispositif est requis dans ce projet même. Tout au plus, une délégation ultérieure peut-elle ensuite être accordée au ministre qui a la Santé publique dans ses attributions (ci-après : le ministre) pour des mesures de détail ou accessoires. En outre, ces dispositions à ajouter doivent être soumises à l'avis du Conseil d'État.

B. Traitement de données à caractère personnel

5. Sous réserve de l'observation formulée au 3.1.2. en ce qui concerne la base légale requise pour le traitement de données à caractère personnel réglé aux articles 7, § 1^{er}, 1^o et 2^o, 8, alinéa 2, 1^o et 2^o, 10 et 14, alinéa 2, 3^o, du projet, on peut encore observer ce qui suit à ce sujet.

5.1. Le droit au respect de la vie privée et familiale est de manière générale garanti par l'article 22 de la Constitution, l'article 8 de la Convention européenne des droits de l'homme, l'article 17 du Pacte international relatif aux droits civils et politiques et l'article 6 de la Convention internationale des droits de l'enfant. Pour qu'une ingérence dans ce droit puisse être justifiée, il est entre autres requis qu'elle soit nécessaire dans une société démocratique, ce qui implique que les moyens employés soient proportionnés au but visé.

Le traitement de données à caractère personnel fait l'objet de réglementations spécifiques, à savoir la Convention européenne 'pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel', faite à Strasbourg le 28 janvier 1981, le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 'relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE' (ci-après : le règlement général sur la protection des données), qui sera d'application à partir du 25 mai 2018 7, et la loi du 8 décembre 1992. Jusqu'à son retrait à partir du 25 mai 2018 par l'article 94, paragraphe 1, du règlement général sur la protection des données, il conviendra également de tenir compte de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 'relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données'.

Étant donné que la loi du 8 décembre 1992 concrétise les normes de droit international et supranational rappelées ci-dessus, à l'exception du règlement général sur la protection des données, la disposition en projet doit, en premier lieu, être examinée au regard de cette loi. Elle doit en outre être examinée à la lumière du règlement général sur la protection des données qui est du reste déjà entré en vigueur, si bien qu'aucune législation nationale qui compromettrait gravement le résultat visé par ce règlement ne peut plus être promulguée. Par ailleurs, il est possible que les dispositions du projet qui n'entrent en vigueur qu'à la mise en application du règlement (UE) n° 536/2014 entrent en vigueur plus tard que le règlement général sur la protection des données.

dans la mesure où ils ne peuvent livrer ces médicaments qu'à des personnes qui disposent d'une autorisation telle que prévue par le règlement ou qui y sont autorisés par la réglementation de l'Etat de destination. Ceci ne porte en rien atteinte à la législation européenne."

De Raad van State kan met deze uitleg instemmen.

4.2. De artikelen 48 tot 50 van het ontwerp strekken ertoe uitvoering te geven aan verscheidene bepalingen van uitvoeringsverordening (EU) 2017/556. Het volstaat ter zake evenwel niet om te bepalen dat het FAGG verantwoordelijk is voor de uitvoering van de betrokken verplichtingen en dat het FAGG de vereiste procedures vaststelt. De stellers van het ontwerp moeten nagaan waar nadere regels vereist zijn en moeten die in het ontwerp opnemen.

Daarbij moet worden opgemerkt dat de delegatie die bij artikel 49 van het ontwerp wordt verleend aan het FAGG, niet toelaatbaar is, aangezien het verlenen van verordenende bevoegdheid aan een openbare instelling in beginsel niet in overeenstemming is met de algemene publiekrechtelijke beginselen omdat erdoor geraakt wordt aan het beginsel van de eenheid van de verordenende macht en een rechtstreekse parlementaire controle ontbreekt. Bovendien ontbreken de waarborgen waarmee de klassieke regelgeving gepaard gaat, zoals die inzake de bekendmaking en de preventieve controle van de Raad van State, afdeling Wetgeving. Dergelijke delegaties kunnen dan ook enkel worden gebillijkt om praktische redenen en in de mate zij een zeer beperkte of een hoofdzakelijk technische draagwijdte hebben, en er mag worden van uitgegaan dat de instellingen die de betrokken reglementering dienen toe te passen of er toezicht op uitoefenen, ook het best geplaatst zijn om deze met kennis van zaken uit te werken.

Het gaat in dit geval niet om bepalingen met een zeer beperkte en hoofdzakelijk technische draagwijdte, zodat een regeling in dit ontwerp zelf vereist is. Hoogstens kan vervolgens voor maatregelen van detailmatige en bijkomstige aard een verdere delegatie worden gegeven aan de minister bevoegd voor volksgezondheid (hierna: de minister). Bovendien moeten die toe te voegen bepalingen om advies worden voorgelegd aan de Raad van State.

B. Verwerking van persoonsgegevens

5. Onder voorbehoud van opmerking 3.1.2 aangaande de vereiste wettelijke grondslag voor de verwerking van persoonsgegevens zoals die is geregeld in de artikelen 7, § 1, 1^o en 2^o, 8, tweede lid, 1^o en 2^o, 10 en 14, tweede lid, 3^o, van het ontwerp, moet ter zake nog het volgende worden opgemerkt.

5.1. Het recht op eerbiediging van het privé- en gezinsleven wordt op algemene wijze gewaarborgd bij artikel 22 van de Grondwet, artikel 8 van het Europees Verdrag over de rechten van de mens, artikel 17 van het Internationaal Verdrag inzake burgerlijke rechten en politieke rechten en artikel 16 van het Internationaal Verdrag over de rechten van het kind. Opdat een inmenging in dit recht verantwoord zou zijn, is onder meer vereist dat de inmenging noodzakelijk is in een democratische samenleving, hetgeen inhoudt dat de aangewende middelen evenredig moeten zijn met het beoogde doel.

De verwerking van persoonsgegevens maakt het voorwerp uit van specifieke regelingen, met name het Europees Verdrag 'tot bescherming van personen ten opzichte van de geautomatiseerde verwerking van persoonsgegevens', ondertekend te Straatsburg op 28 januari 1981, verordening (EU) 2016/679 van het Europees Parlement en de Raad van 27 april 2016 'betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens en tot intrekking van Richtlijn 95/46/EG' (hierna: algemene verordening gegevensbescherming), die van toepassing is vanaf 25 mei 2018, 16 en de wet van 8 december 1992. Tot de intrekking ervan met ingang van 25 mei 2018 bij artikel 94, lid 1, van de algemene verordening gegevensbescherming moet ook nog rekening worden gehouden met richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 'betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens'.

Aangezien de wet van 8 december 1992 de concretisering inhoudt van de zo-even genoemde internationaal- en supranationaalrechtelijke normen met uitzondering van de algemene verordening gegevensbescherming, moeten de ontworpen bepalingen in de eerste plaats worden getoetst aan deze wet. Daarnaast moet ook worden getoetst aan de algemene verordening gegevensbescherming die immers reeds in werking is getreden, zodat geen nationale wetgeving meer mag worden uitgevaardigd die het door die verordening beoogde resultaat ernstig in gevaar zou brengen. Het is trouwens mogelijk dat de bepalingen van het ontwerp die pas in werking treden bij het van toepassing worden van de verordening (EU) nr. 536/2014 later in werking treden dan de algemene verordening gegevensbescherming.

5.2. Tant la loi du 8 décembre 1992 que le règlement général sur la protection des données disposent que les données à caractère personnel doivent être collectées pour des finalités déterminées, explicites et légitimes, et ne peuvent pas être traitées de manière incompatible avec ces finalités (article 4, § 1^{er}, 2^o, de la loi du 8 décembre 1992 et article 5, paragraphe 1, b), du règlement). Dès lors également, les dispositions en projet mêmes doivent définir quelles données à caractère personnel peuvent être traitées et quelles sont les finalités de la collecte et du traitement de ces dernières. Au regard de cette définition, il convient de vérifier si la collecte des données à caractère personnel est pertinente et non excessive en l'espèce (article 4, § 1^{er}, 3^o, de cette loi et article 5, paragraphe 1, c), du règlement), en d'autres termes s'il est satisfait à l'exigence de proportionnalité 8.

L'article 5 de la loi du 8 décembre 1992 dispose, par ailleurs, que les données à caractère personnel ne peuvent être traitées que dans un des cas prévus dans cet article. L'article 6 du règlement général sur le traitement des données fixe les cas dans lesquels le traitement des données à caractère personnel est licite ou autorisé 9. Les auteurs du projet devront vérifier s'il est satisfait aux exigences citées de la loi du 8 décembre 1992 et du règlement général sur le traitement des données.

C. Décisions tacites

6. L'article 16, alinéas 3 et 4, du projet règle la recevabilité (ou l'irrecevabilité) tacite d'une demande d'agrément par un Comité d'éthique. L'article 18, alinéa 3, du projet concerne l'agrément tacite à défaut de décision du ministre dans le cas d'une évaluation positive de la demande d'agrément par l'A.F.P.M.S. On recourt ainsi au procédé de la décision tacite.

Même si ce procédé ne peut pas être totalement écarté lorsque la décision tacite est à l'avantage de l'intéressé, il faut néanmoins noter qu'il présente aussi un certain nombre d'inconvénients. Ainsi, tout d'abord, un tel procédé ne contribue pas à la sécurité juridique, ne fût-ce qu'en raison de l'absence d'une décision écrite, ce qui pourrait donner lieu à des problèmes quant à l'administration de la preuve, et parce qu'en principe une décision tacite ne sera pas notifiée ni publiée dans les mêmes formes que les décisions expresses, avec toutes les conséquences qui en découlent en termes d'accessibilité et de contestation de telles décisions tacites. Plus particulièrement, le procédé de la décision tacite risque de ce fait d'impliquer davantage une violation des intérêts de tiers, lesquels sont susceptibles d'être affectés d'une manière certes implicite, mais non moins importante. Par ailleurs, le procédé de la décision tacite est susceptible de se heurter à l'intérêt général dans la mesure où un tel procédé peut emporter que certaines décisions soient prises de manière implicite sans préparation minutieuse ni mise en balance de tous les intérêts en présence. Enfin, ces décisions sont évidemment dépourvues de motivation formelle, ce qui rend éventuellement malaisé le contrôle de leur légalité.

De surcroît, la question se pose de savoir, spécifiquement en ce qui concerne l'article 16, alinéa 3, du projet, si le recours à ce procédé est adéquat dans tous les cas lorsqu'il s'agit de décisions relatives à la recevabilité du dossier de la demande. Il est en effet possible que des pièces importantes manquent dans le dossier, ce qui ne permettra pas d'apprécier adéquatement le bien-fondé de la demande.

En ce qui concerne l'article 18, alinéa 3, du projet, il est encore fait référence à l'observation 15.

EXAMEN DU TEXTE

Préambule

7. Compte tenu de ce qui a été observé à propos du fondement juridique de l'arrêté en projet, le premier alinéa du préambule doit viser l'article 108 de la Constitution. Les délégués ont confirmé que la référence à l'article 105 de la Constitution est une erreur et doit être omise.

Le troisième alinéa du préambule doit viser l'article 34/1, alinéa 4 (et non : § 4), inséré par la loi du 7 mai 2017.

La référence aux articles de la loi du 7 mai 2017 doit être adaptée en fonction des observations formulées au sujet du fondement juridique.

5.2. Zowel de wet van 8 december 1992 als de algemene verordening gegevensbescherming bepalen dat persoonsgegevens voor welbepaalde, uitdrukkelijk omschreven en gerechtvaardigde doeleinden moeten worden verkregen en niet mogen worden verwerkt op een wijze die onverenigbaar is met die doeleinden (artikel 4, § 1, 2^o, van de wet van 8 december 1992 en artikel 5, lid 1, b), van de verordening). Ook gelet hierop moet in de ontworpen bepalingen zelf worden bepaald welke persoonsgegevens kunnen worden verwerkt en welke de doelstellingen zijn van de verzameling en de verwerking van de betrokken persoonsgegevens. Aan de hand van die omschrijving moet worden nagegaan of de verzameling van de persoonsgegevens ter zake dienend en niet overmatig is (artikel 4, § 1, 3^o, van die wet en artikel 5, lid 1, c), van de verordening), met andere woorden of voldaan is aan het evenredigheidsvereiste.17

Artikel 5 van de wet van 8 december 1992 bepaalt voorts dat persoonsgegevens slechts mogen worden verwerkt in één van de in dat artikel bepaalde gevallen. Artikel 6 van de algemene verordening gegevensbescherming bepaalt de gevallen waarin verwerking van persoonsgegevens rechtmatig is of is toegelaten.18 De stellers van het ontwerp zullen moeten nagaan of is voldaan aan de genoemde vereisten van de wet van 8 december 1992 en van de algemene verordening gegevensbescherming.

C. Stilzwijgende beslissingen

6. Artikel 16, derde en vierde lid, van het ontwerp regelen de stilzwijgende (on)ontvankelijkheid van een aanvraag om erkenning van een Ethisch comité. Artikel 18, derde lid, van het ontwerp heeft betrekking op de stilzwijgende erkenning bij afwezigheid van een beslissing van de minister in geval van een gunstige beoordeling van de erkenningsaanvraag door het FAGG. Daarmee wordt een beroep gedaan op het procedé van de stilzwijgende beslissing.

Al kan dat procedé niet geheel worden afgekeurd wanneer de stilzwijgende beslissing in het voordeel van de betrokkene is, moet toch worden opgemerkt dat aan een stilzwijgende besluitvorming een aantal nadelen zijn verbonden. Zo is een dergelijk procedé in de eerste plaats niet bevorderlijk voor de rechtszekerheid, al was het maar omdat een schriftelijke beslissing ontbreekt, wat tot bewijsproblemen aanleiding kan geven, en de stilzwijgende beslissing in beginsel niet op dezelfde wijze zal worden meegedeeld of bekendgemaakt als uitdrukkelijk genomen beslissingen, met alle gevolgen van dien voor de kenbaarheid en de aanvechtbaarheid van dergelijke stilzwijgende beslissingen. Meer bepaald houdt het procedé van de stilzwijgende beslissing hierdoor ook grotere risico's in voor een schending van de belangen van derden die op een impliciete, doch daarom niet minder verstreckende wijze, in het gedrang kunnen komen. In de tweede plaats kan het procedé van de stilzwijgende beslissing in strijd komen met het algemeen belang, in zoverre een dergelijk procedé tot gevolg kan hebben dat impliciet beslissingen worden genomen zonder dat daarmee een zorgvuldige voorbereiding en afweging van alle betrokken belangen gepaard gaat. Ten slotte zijn die beslissingen uiteraard niet formeel gemotiveerd, wat de wettigheidscontrole erop kan bemoeilijken.

Bovendien rijst, specifiek wat betreft artikel 16, derde lid, van het ontwerp, de vraag of het hanteren van dit procedé in alle gevallen geschikt is wanneer het gaat om beslissingen over de ontvankelijkheid van het aanvraagdossier. Het is immers mogelijk dat in het dossier belangrijke stukken ontbreken waardoor het niet mogelijk zal zijn om op adequate wijze te oordelen over de gegrondheid van de aanvraag.

Wat betreft artikel 18, derde lid, van het ontwerp wordt nog verwezen naar opmerking 15.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Aanhef

7. Gelet op hetgeen is uiteengezet met betrekking tot de rechtsgrond voor het ontworpen besluit, moet in het eerste lid van de aanhef worden verwezen naar artikel 108 van de Grondwet. De gemachtigden bevestigden dat de verwijzing naar artikel 105 van de Grondwet berust op een vergissing en moet worden weggelaten.

In het derde lid van de aanhef moet worden verwezen naar artikel 34/1, vierde lid (niet: § 4), ingevoegd bij de wet van 7 mei 2017.

De verwijzing naar de artikelen van de wet van 7 mei 2017 moeten worden aangepast aan de rechtsgrondopmerkingen.

Article 3

8. Conformément à l'article 3, alinéa 1^{er}, du projet, le Comité d'éthique s'adresse à une fédération d'organisations représentatives de patients afin que ladite organisation présente un représentant des patients visé à l'article 6, § 2, alinéa 2, 10°, (et non : l'article 6, § 2, 10°), que le Comité d'éthique désignera en tant que membre. À cet égard, les délégués ont déclaré ce qui suit :

« Er zijn drie federaties, m.n.: het Vlaams Patiëntenplatform, LUSS en PRT. Deze 'federaties' verenigen en vertegenwoordigen verschillende patiëntenorganisaties en kunnen derhalve aanzien worden als representatieve verenigingen. De essentie van deze bepaling schuilt erin dat het ethisch comité niet zonder een patiëntenvertegenwoordiger (de 'leek' overeenkomstig art. 9, lid 3 van de verordening) kan functioneren. Het is daarbij de bedoeling dat de patiëntenfederaties kandidaten aanreiken, die daadwerkelijk de belangen van patiënten verdedigen ».

Le Conseil d'État n'aperçoit pas pourquoi le projet dispose que le Comité d'éthique s'adresse à « une fédération », au lieu de prescrire que le Comité d'éthique contacte les fédérations existantes pour leur demander de présenter ensemble un représentant des patients. La disposition en projet doit être revue sur ce point.

Article 5

9. L'article 5 du projet vise le « modèle établi par la Commission européenne » du rapport d'évaluation. À la question de savoir si un tel modèle a déjà été fixé, les délégués ont répondu comme suit :

« La référence au modèle de la Commission européenne pose effectivement problème. Dans les faits, le modèle à suivre pour le rapport d'évaluation de la partie I sera réalisé à partir du modèle existant de la procédure volontaire d'harmonisation (Voluntary harmonised procedure – VHP) de l'évaluation des demandes d'autorisation des essais cliniques mise en œuvre par certains États membres à l'heure actuelle. Il est prévu que le canevas à respecter se retrouvera directement sur le portail de l'Union, mis en place par l'EMA, avec la collaboration des États membres et de la Commission. Pour ce qui concerne la partie II, les États membres auront plus de liberté, dans la mesure où cela touche davantage aux questions éthiques. Ces questions sont factuelles et n'ont pas été réglées en droit au niveau du règlement. Voici une proposition de reformulation :

'Le Comité d'éthique habilité à remettre son avis, tel que visé à l'article 7 de la loi, effectue son rapport d'évaluation conformément au canevas d'évaluation du portail de l'Union. Cependant, il utilise le modèle établi conformément aux articles 18, § 2, 26, § 2 et 32, § 2, de la loi, lorsqu'un tel modèle a été établi' ».

Dans la mesure où ce modèle ne contient que les éléments prévus aux articles 6, paragraphe 1, et 7, paragraphe 1, du règlement, tout comme le modèle qui serait élaboré au niveau européen d'ailleurs, l'on peut se rallier au texte suggéré.

Articles 6 à 9

10. Les articles 6 à 8 du projet ne semblent pas concerner le système de qualité mentionné dans l'intitulé de la sous-section 1, de la section 2, du chapitre 2. Les délégués ont déclaré ce qui suit à cet égard :

« L'article 6 concerne effectivement plus le fonctionnement du Comité d'éthique que le Système de qualité. Nous proposons donc la solution suivante :

1. Introduire une nouvelle sous-section première intitulée 'fonctionnement'.
2. Transférer l'article 6 dans cette nouvelle sous-section, il devient l'article 5.
3. Reprendre les articles 5, qui devient 6, 7, 8 et 9 dans la sous-section 2 'Système de qualité' ».

Cette proposition peut être accueillie, bien que toutes les parties des articles 7 et 8 du projet ne semblent pas être forcément liées au système de qualité. Ces dispositions pourront éventuellement être scindées.

Artikel 3

8. Overeenkomstig artikel 3, eerste lid, van het ontwerp richt het Ethisch comité zich tot een federatie van representatieve patiëntenorganisaties zodat deze organisatie een patiëntenvertegenwoordiger voorstelt als bedoeld in artikel 6, § 2, tweede lid, 10° (niet: artikel 6, § 2, 10), die het Ethisch comité zal aanstellen als lid. De gemachtigden verklaarden in dat verband het volgende:

“Er zijn drie federaties, m.n.: het Vlaams Patiëntenplatform, LUSS en PRT. Deze 'federaties' verenigen en vertegenwoordigen verschillende patiëntenorganisaties en kunnen derhalve aanzien worden als representatieve verenigingen. De essentie van deze bepaling schuilt erin dat het ethisch comité niet zonder een patiëntenvertegenwoordiger (de 'leek' overeenkomstig art. 9, lid 3 van de verordening) kan functioneren. Het is daarbij de bedoeling dat de patiëntenfederaties kandidaten aanreiken, die daadwerkelijk de belangen van patiënten verdedigen.”

De Raad van State ziet niet in waarom dan wordt bepaald dat het Ethisch comité zich richt tot “een federatie”, veeleer dan voor te schrijven dat het Ethisch comité de bestaande federaties aanschrijft met een verzoek om samen een patiëntenvertegenwoordiger voor te stellen. De ontworpen bepaling moet op dat punt worden herzien.

Artikel 5

9. In artikel 5 van het ontwerp wordt gewag gemaakt van “het door de Europese Commissie vastgelegde model” van het beoordelingsrapport. Op de vraag of er reeds een dergelijk model is bepaald, antwoordden de gemachtigden het volgende:

“La référence au modèle de la Commission européenne pose effectivement problème. Dans les faits, le modèle à suivre pour le rapport d'évaluation de la partie I sera réalisé à partir du modèle existant de la procédure volontaire d'harmonisation (Voluntary harmonised procedure – VHP) de l'évaluation des demandes d'autorisation des essais cliniques mise en œuvre par certains États membres à l'heure actuelle. Il est prévu que le canevas à respecter se retrouvera directement sur le portail de l'Union, mis en place par l'EMA, avec la collaboration des États membres et de la Commission. Pour ce qui concerne la partie II, les États membres auront plus de liberté, dans la mesure où cela touche davantage aux questions éthiques. Ces questions sont factuelles et n'ont pas été réglées en droit au niveau du règlement. Voici une proposition de reformulation:

'Le Comité d'éthique habilité à remettre son avis, tel que visé à l'article 7 de la loi, effectue son rapport d'évaluation conformément au canevas d'évaluation du portail de l'Union. Cependant, il utilise le modèle établi conformément aux articles 18, § 2, 26, § 2 et 32, § 2, de la loi, lorsqu'un tel modèle a été établi.'”

In zoverre dit model louter de elementen bevat die vervat zijn in de artikelen 6, lid 1, en 7, lid 1, van de verordening, net als overigens het model dat op Europees niveau zou worden uitgewerkt, kan met deze tekstsuggestie worden ingestemd.

Artikelen 6 tot 9

10. De artikelen 6 tot 8 van het ontwerp lijken geen betrekking te hebben op het kwaliteitssysteem waarvan gewag wordt gemaakt in het opschrift van onderafdeling 1 van afdeling 2 van hoofdstuk 2. De gemachtigden stelden dienaangaande het volgende voor:

“L'article 6 concerne effectivement plus le fonctionnement du Comité d'éthique que le Système de qualité. Nous proposons donc la solution suivante :

1. Introduire une nouvelle sous-section première intitulée 'fonctionnement'.
2. Transférer l'article 6 dans cette nouvelle sous-section, il devient l'article 5.
3. Reprendre les articles 5, qui devient 6, 7, 8 et 9 dans la sous-section 2 'Système de qualité'.”

Met dat voorstel kan worden ingestemd, al lijken niet alle onderdelen van de artikelen 7 en 8 van het ontwerp zonder meer verband te houden met het kwaliteitssysteem. Eventueel moeten die bepalingen worden opgesplitst.

Article 8

11. Selon l'article 8, le Comité d'éthique dispose d'un système de qualité « pour l'application des principes et des lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques, telles que rendues publiques par la Commission européenne en application de l'article 47, alinéa 3 (lire : troisième alinéa), du [règlement UE n° 536/2014] ». Quant à la disponibilité effective de ces principes et lignes directrices, les délégués ont déclaré :

« La Commission n'a pas, strictement parlant, rendu publiques les lignes directrices internationales détaillées de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques, conformément à l'article 47, al. 3, du règlement. Elle a cependant adopté le règlement d'exécution (UE) 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil. Le quatrième considérant de ce règlement d'exécution dispose :

'En 1995, la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) est parvenue à un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques. En vertu de l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014, il convient, lors de l'élaboration du protocole de l'essai clinique et de la conduite de l'essai clinique, que le promoteur tienne dûment compte des lignes directrices de la CIH. Dans la mesure où ces lignes directrices sont compatibles avec la législation européenne et les lignes directrices de l'Union pertinentes, les inspecteurs doivent se référer aux lignes directrices de la CIH, en tenant compte des caractéristiques propres à chaque essai.'

Il nous semble opportun d'appliquer la version la plus récente des bonnes pratiques cliniques publiées par l'ICH, à savoir 'INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016'. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf).

Le point 3.2.1. in fine dispose que 'A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained' (soutient l'article 7, § 1^{er}, 1° pour ce qui concerne les CV et les documents relatifs à la formation continue). Dans le même ordre d'idée, le point 3.4. dispose que '3.4 Records The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3—years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies). The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists'. Le point 3.3.1. dispose que 'The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include: Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established'. Ceci soutient sans aucun doute les articles 7 et 8 du projet d'arrêté royal dans le traitement des données à caractère personnel.

(...)

L'on pourrait considérer que la Commission [a] rendu publiques les lignes directrices internationales détaillées de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques via le Volume 10, Chapitre 5 – Informations additionnelles d'Eudralex. Ces lignes directrices resteront a priori les mêmes sous l'empire du règlement que sous celui de la directive. Il s'agit d'ailleurs du document auquel nous avons fait référence. Pour le lien direct : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf - Pour une vue d'ensemble : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en ».

En principe, il n'y a pas de raison que la Commission européenne ne respecte pas l'obligation de publication qui lui est imposée par l'article 47, troisième alinéa, du règlement (UE) n° 536/2014. Si tel n'était pas le cas ou si ces principes et lignes directrices ne devaient pas être publiés dans les langues nationales, il y aurait lieu de prévoir une publication dans ces langues au *Moniteur belge*. L'on peut éventuellement prendre contact avec la direction générale compétente de la Commission européenne afin de trancher définitivement la question de cette publication.

Article 10

12. À l'article 10, alinéa 1^{er}, du projet, il y a lieu de viser l'article 14, alinéa 2, 3°, au lieu de l'article 15, alinéa 2, 2°.

Artikel 8

11. In artikel 8 van het ontwerp wordt bepaald dat het Ethisch comité beschikt over een kwaliteitssysteem "voor de toepassing van de beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken, zoals voor het publiek beschikbaar gesteld door de Europese Commissie op grond van artikel 47, derde lid (lees: derde alinea), van [verordening (EU) nr. 536/2014]". Over de effectieve beschikbaarheid van die beginselen en richtsnoeren verklaarde de gemachtigden het volgende:

"La Commission n'a pas, strictement parlant, rendu publiques les lignes directrices internationales détaillées de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques, conformément à l'article 47, al. 3, du règlement. Elle a cependant adopté le règlement d'exécution (UE) 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil. Le quatrième considérant de ce règlement d'exécution dispose :

'En 1995, la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) est parvenue à un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques. En vertu de l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014, il convient, lors de l'élaboration du protocole de l'essai clinique et de la conduite de l'essai clinique, que le promoteur tienne dûment compte des lignes directrices de la CIH. Dans la mesure où ces lignes directrices sont compatibles avec la législation européenne et les lignes directrices de l'Union pertinentes, les inspecteurs doivent se référer aux lignes directrices de la CIH, en tenant compte des caractéristiques propres à chaque essai.'

Il nous semble opportun d'appliquer la version la plus récente des bonnes pratiques cliniques publiées par l'ICH, à savoir 'INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016'. (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf).

Le point 3.2.1. in fine dispose que 'A list of IRB/IEC members and their qualifications should be maintained' (soutient l'article 7, § 1^{er}, 1° pour ce qui concerne les CV et les documents relatifs à la formation continue). Dans le même ordre d'idée, le point 3.4. dispose que '3.4 Records The IRB/IEC should retain all relevant records (e.g., written procedures, membership lists, lists of occupations/affiliations of members, submitted documents, minutes of meetings, and correspondence) for a period of at least 3—years after completion of the trial and make them available upon request from the regulatory authority(ies). The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists'. Le point 3.3.1. dispose que 'The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include: Determining its composition (names and qualifications of the members) and the authority under which it is established'. Ceci soutient sans aucun doute les articles 7 et 8 du projet d'arrêté royal dans le traitement des données à caractère personnel.

(...)

L'on pourrait considérer que la Commission [a] rendu publiques les lignes directrices internationales détaillées de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques via le Volume 10, Chapitre 5 – Informations additionnelles d'Eudralex. Ces lignes directrices resteront a priori les mêmes sous l'empire du règlement que sous celui de la directive. Il s'agit d'ailleurs du document auquel nous avons fait référence. Pour le lien direct : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf - Pour une vue d'ensemble : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en."

In beginsel is er geen reden waarom de Europese Commissie de verplichting tot bekendmaking die haar wordt opgelegd bij artikel 47, derde alinea, van verordening (EU) nr. 536/2014 niet zou nakomen. Indien dat niet het geval zou blijken te zijn, of in de mate waarin die beginselen en richtsnoeren niet in de nationale talen zouden worden bekendgemaakt, moet worden voorzien in een bekendmaking in die talen in het *Belgisch Staatsblad*. Eventueel kan contact worden opgenomen met het bevoegde directoraat-generaal van de Europese Commissie om uitsluitel te krijgen omtrent die bekendmaking.

Artikel 10

12. In artikel 10, eerste lid, van het ontwerp moet worden verwezen naar artikel 14, tweede lid, 3°, in plaats van naar artikel 15, tweede lid, 2°.

Article 14

13. L'article 14, alinéa 2, 3°, du projet habilite le Collège à établir le modèle de la déclaration d'intérêt des membres du Comité d'éthique. À la question de savoir pourquoi cette compétence est confiée au Collège et non au ministre, les délégués ont répondu comme suit :

« La compétence a été déléguée au Collège dans la mesure où l'assurance qualité et le soutien administratif des Comités d'éthique relève de sa compétence (art. 9, § 3, 5° et 6°). Pour information, les membres des comités d'éthique actuels, régis par la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, remplissent des déclarations d'intérêts, qui ne sont cependant pas uniformisées de comité d'éthique à comité d'éthique. L'objectif actuel est donc de procéder à une uniformisation des différentes déclarations d'intérêts. Il y aura sans doute plusieurs sections à cette déclaration d'intérêts en fonction des intérêts à déclarer (industrie – promoteur universitaire – éventuellement conjoint (?) – de quels types...). Ceci nous semble relever d'éléments techniques. Nous ne sommes cependant pas opposés à la délégation de cette compétence au Ministre qui a la Santé publique dans ses compétences. Evenwel zouden wij voorstellen om voor een dergelijk besluit de mogelijkheid te voorzien voor het College om advies te verlenen, op eigen initiatief of op verzoek van de minister ».

Même s'il s'agissait jusqu'à un certain point de données à caractère technique, il est conseillé, compte tenu de la marge d'appréciation qu'implique cette habilitation, de conférer cette délégation au ministre et non au Collège, par analogie d'ailleurs avec la délégation inscrite à l'article 14, alinéa 1^{er}, du projet.

Article 17

14. À la question de savoir si la compétence du Collège, mentionnée à l'article 17, alinéa 2, du projet, de fournir une évaluation succincte du Comité d'éthique ne pouvait pas être définie plus clairement afin de préciser qu'il s'agit d'une compétence qui peut s'inscrire dans le cadre de l'article 9, § 3, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017 (et non d'une mission qui, conformément à l'article 9, § 3, alinéa 3, de la même loi, doit être déterminée par arrêté royal délibéré en Conseil des ministres), les délégués ont convenu qu'il ne s'agissait pas d'une nouvelle mission :

« De evaluatie houdt enerzijds een evaluatie van de toepassing van het kwaliteitscontrolesysteem door de Ethische comités in. Het College zal in deze evaluatie aangeven of de kwaliteitscontrolesystemen op een goede wijze worden geïmplementeerd door de ethische comités en of de ethische comités deze concreet naleven. Daarnaast heeft de evaluatie o.i. ook betrekking op de naleving en de (coherente) toepassing van de verordening, de wet en haar uitvoeringsbesluiten, waaromtrent het College adviezen kan uitvaardigen. Het betreft in ieder geval geen nieuwe bevoegdheid en de evaluatie kan derhalve niet ruimer zijn dan wat voorzien is qua opdrachten voor het College. Teneinde dit te verduidelijken, stellen we voor om de volgende tekst te hanteren:

'Het FAGG kan daartoe elke vraag stellen aan het ziekenhuis dat of aan de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, eisen dat het College een bondige evaluatie verschaft van het Ethisch comité, met name van het kwaliteitscontrolesysteem en de naleving ervan en de naleving en coherente toepassing van de verordening, de wet, en haar uitvoeringsbesluiten, indien het reeds erkend was, en elke inspectie verrichten die het nuttig acht' ».

On peut se rallier à cette proposition de texte.

Article 18

15. L'article 18, alinéa 1^{er}, du projet dispose que le ministre accorde l'agrément à un Comité d'éthique si l'évaluation est positive et la demande d'agrément a été jugée favorable par l'A.F.M.P.S.. Les délégués ont confirmé que l'évaluation négative de l'A.F.M.P.S. est par conséquent contraignante pour le ministre :

« Aangezien de Minister een gebonden bevoegdheid heeft, kan dit verder worden geëxpliciteerd. De Minister dient het advies van het FAGG te volgen. Evenwel stellen wij voor om de Minister de mogelijkheid te laten om zelf een beslissing te nemen, zonder dit advies, indien het FAGG niet tijdig een advies levert. In plaats van een impliciete erkenning, zou men dan uitgaan van een termijn van orde, in hoofde van de Minister, waarbij hij of zij vrij is om een beslissing te nemen zonder advies van het FAGG indien de termijn wordt overschreden ».

On peut se rallier à cette proposition, sous réserve de ce qui a été exposé dans l'observation 6.

Artikel 14

13. Bij artikel 14, tweede lid, 3°, van het ontwerp wordt het College gemachtigd om het model vast te stellen van de belangenverklaring van de leden van het Ethisch comité. Op de vraag waarom die bevoegdheid aan het College wordt opgedragen en niet aan de minister, verklaarden de gemachtigden het volgende:

“La compétence a été déléguée au Collège dans la mesure où l'assurance qualité et le soutien administratif des Comités d'éthique relève de sa compétence (art. 9, § 3, 5° et 6°). Pour information, les membres des comités d'éthique actuels, régis par la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, remplissent des déclarations d'intérêts, qui ne sont cependant pas uniformisées de comité d'éthique à comité d'éthique. L'objectif actuel est donc de procéder à une uniformisation des différentes déclarations d'intérêts. Il y aura sans doute plusieurs sections à cette déclaration d'intérêts en fonction des intérêts à déclarer (industrie – promoteur universitaire – éventuellement conjoint (?) – de quels types...). Ceci nous semble relever d'éléments techniques. Nous ne sommes cependant pas opposés à la délégation de cette compétence au Ministre qui a la Santé publique dans ses compétences. Evenwel zouden wij voorstellen om voor een dergelijk besluit de mogelijkheid te voorzien voor het College om advies te verlenen, op eigen initiatief of op verzoek van de minister.”

Ook indien het tot op zekere hoogte om gegevens van technische aard zou gaan, is het, gelet op de beoordelingsmarge die deze machtiging inhoudt, raadzaam om ze op te dragen aan de minister en niet aan het College, overigens naar analogie van de machtiging vervat in artikel 14, eerste lid, van het ontwerp.

Artikel 17

14. Op de vraag of de in artikel 17, tweede lid, van het ontwerp vermelde bevoegdheid van het College om een bondige evaluatie te verschaffen van het Ethisch comité, niet nader kan worden omschreven om te verduidelijken dat het een bevoegdheid betreft die kan worden ingepast in artikel 9, § 3, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017 (en niet een opdracht die overeenkomstig artikel 9, § 3, derde lid, van dezelfde wet moet worden bepaald bij een koninklijk besluit vastgesteld na overleg in de Ministerraad), beaamden de gemachtigden dat het geen nieuwe opdracht inhoudt:

“De evaluatie houdt enerzijds een evaluatie van de toepassing van het kwaliteitscontrolesysteem door de Ethische comités in. Het College zal in deze evaluatie aangeven of de kwaliteitscontrolesystemen op een goede wijze worden geïmplementeerd door de ethische comités en of de ethische comités deze concreet naleven. Daarnaast heeft de evaluatie o.i. ook betrekking op de naleving en de (coherente) toepassing van de verordening, de wet en haar uitvoeringsbesluiten, waaromtrent het College adviezen kan uitvaardigen. Het betreft in ieder geval geen nieuwe bevoegdheid en de evaluatie kan derhalve niet ruimer zijn dan wat voorzien is qua opdrachten voor het College. Teneinde dit te verduidelijken, stellen we voor om de volgende tekst te hanteren:

'Het FAGG kan daartoe elke vraag stellen aan het ziekenhuis dat of aan de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, eisen dat het College een bondige evaluatie verschaft van het Ethisch comité, met name van het kwaliteitscontrolesysteem en de naleving ervan en de naleving en coherente toepassing van de verordening, de wet, en haar uitvoeringsbesluiten, indien het reeds erkend was, en elke inspectie verrichten die het nuttig acht.'”

Met dat tekstvoorstel kan worden ingestemd.

Artikel 18

15. In artikel 18, eerste lid, van het ontwerp wordt bepaald dat de minister de erkenning aan een Ethisch comité toekent indien de evaluatie positief is en de erkenningsaanvraag gunstig werd beoordeeld door het FAGG. De gemachtigden bevestigden dat de ongunstige beoordeling van het FAGG bijgevolg bindend is voor de minister:

“Aangezien de Minister een gebonden bevoegdheid heeft, kan dit verder worden geëxpliciteerd. De Minister dient het advies van het FAGG te volgen. Evenwel stellen wij voor om de Minister de mogelijkheid te laten om zelf een beslissing te nemen, zonder dit advies, indien het FAGG niet tijdig een advies levert. In plaats van een impliciete erkenning, zou men dan uitgaan van een termijn van orde, in hoofde van de Minister, waarbij hij of zij vrij is om een beslissing te nemen zonder advies van het FAGG indien de termijn wordt overschreden.”

Met dit voorstel kan worden ingestemd, onder voorbehoud van hetgeen is uiteengezet in opmerking 6.

À l'article 18, alinéa 3, du projet, il y a lieu de préciser qu'il s'agit d'une évaluation positive « par l'A.F.M.P.S. », comme à l'alinéa 1^{er}, et de remplacer la référence à l'article 18 par une référence à l'article 17.

Article 22

16. L'article 22, alinéa 2, du projet dispose que le Collège peut tenir compte des critères énumérés dans cet alinéa. À la question de savoir si aucun critère contraignant ne peut être prévu, comme le prescrit l'article 7, alinéa 1^{er}, de la loi du 7 mai 2017, les délégués ont donné la réponse suivante :

« Eén van de criteria waarmee het College rekening dient te houden, is de vermelde 'specialiteit' (...) van het betrokken Ethisch comité. Evenwel moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat alle Ethische comités een dergelijke deskundigheid of expertise voorleggen, of met de mogelijkheid dat er een grote toevloed aan dossiers is, dewelke niet allen door de Ethische comités met de juiste specialisatie kunnen worden behandeld. In dergelijk geval moet het voor het College mogelijk zijn om de expertise van het Ethisch comité niet van doorslaggevend belang te laten zijn. De bedoeling is immers om alle ethische comités op te nemen in een (haast geautomatiseerde) rotatie, waarbij enkel van deze rotatie wordt afgeweken door middel van een beslissing van het College. Deze beslissing dient gebaseerd te zijn op de expertise, de naleving van het Ethisch comité van de verordening, de wet en haar uitvoeringsbesluiten en de correcte implementatie en toepassing van een kwaliteitscontrolesysteem. De bedoeling van art. 22, lid 2 van het ontwerp is aldus niet om een lijst facultatieve criteria op te geven, maar om een uitzonderingsmogelijkheid te voorzien op de aangehaalde 'vaste' rotatie, voorzien door het College. Evenwel stellen wij vast dat de huidige tekst mogelijk de verkeerde indruk wekt, en stellen wij onderstaand alternatief voor:

'Art. 22. Het College duidt het Ethisch comité aan dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van een klinische proef op basis van een rotatie tussen de Ethische comités.

Het College kan besluiten om de rotatie vermeld in het eerste lid aan te passen, om een Ethisch comité enkel aan te wijzen voor klinische proeven die bepaalde expertise vereisen, of om een Ethisch comité volledig uit te sluiten van de rotatie op grond van de volgende criteria:

1° de expertise van het Ethisch comité in het betrokken domein;

2° de (niet-)naleving door het Ethisch comité van de wet en haar koninklijke besluiten en de implementatie en toepassing van een kwaliteitssysteem, overeenkomstig de door het College verrichte aanbevelingen.

Het College kent de evaluatie van de aanvragen met betrekking tot klinische proeven van fase I enkel toe aan Ethische comités die houder zijn van een bijkomende erkenning voor de evaluatie van klinische proeven van fase I, bedoeld in artikel 6, § 5, tweede lid van de wet.'

(...)

Le premier paragraphe de la réponse peut mener à une certaine confusion. La règle principale est de faire évaluer les demandes par les Comités d'éthique à tour de rôle. Les autres critères introduits permettent au Collège de ne pas appliquer cette règle principale dans certaines situations ».

Il est quelque peu singulier que la proposition de texte des délégués considère le (non-)respect de règles de droit comme un critère de désignation, étant donné qu'il va de soi que tout Comité d'éthique doit respecter ces règles de droit sous peine de perdre son agrément. Il est néanmoins possible d'utiliser comme critère la mesure dans laquelle le Comité d'éthique respecte les recommandations du Collège (voir à cet égard l'article 7, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2017).

Article 23

17. À l'article 23, alinéa 2, du projet, on écrira : « Si l'évaluation d'un (...) » au lieu de « De manière exceptionnelle, si l'évaluation d'un (...) ».

Article 46 et annexe I

18. Le projet ne contenant qu'une seule annexe, il convient de faire mention de l'annexe du présent arrêté et non de la désigner comme « annexe I ».

Article 51

19. L'article 51 du projet paraphrase l'article 34/1, alinéa 2, deuxième phrase, de la loi du 7 mai 2004.

Il faut éviter de reproduire des dispositions extraites d'une norme hiérarchiquement supérieure dans un acte de valeur inférieure. Un tel procédé est non seulement superflu d'un point de vue normatif, dès lors qu'il ne crée aucune nouvelle norme, mais il est également

In artikel 18, derde lid, van het ontwerp moet wel worden gepreciseerd dat het gaat om een gunstige beoordeling "door het FAGG", net als in het eerste lid, en moet de verwijzing naar artikel 18 vervangen worden door een verwijzing naar artikel 17.

Artikel 22

16. In artikel 22, tweede lid, van het ontwerp wordt bepaald dat het College rekening kan houden met de criteria die in dat lid worden opgesomd. Op de vraag of er geen dwingende criteria kunnen worden uitgewerkt, zoals wordt voorgeschreven bij artikel 7, eerste lid, van de wet van 7 mei 2017, antwoordden de gemachtigden het volgende:

"Eén van de criteria waarmee het College rekening dient te houden, is de vermelde 'specialiteit' (...) van het betrokken Ethisch comité. Evenwel moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat alle Ethische comités een dergelijke deskundigheid of expertise voorleggen, of met de mogelijkheid dat er een grote toevloed aan dossiers is, dewelke niet allen door de Ethische comités met de juiste specialisatie kunnen worden behandeld. In dergelijk geval moet het voor het College mogelijk zijn om de expertise van het Ethisch comité niet van doorslaggevend belang te laten zijn. De bedoeling is immers om alle ethische comités op te nemen in een (haast geautomatiseerde) rotatie, waarbij enkel van deze rotatie wordt afgeweken door middel van een beslissing van het College. Deze beslissing dient gebaseerd te zijn op de expertise, de naleving van het Ethisch comité van de verordening, de wet en haar uitvoeringsbesluiten en de correcte implementatie en toepassing van een kwaliteitscontrolesysteem. De bedoeling van art. 22, lid 2 van het ontwerp is aldus niet om een lijst facultatieve criteria op te geven, maar om een uitzonderingsmogelijkheid te voorzien op de aangehaalde 'vaste' rotatie, voorzien door het College. Evenwel stellen wij vast dat de huidige tekst mogelijk de verkeerde indruk wekt, en stellen wij onderstaand alternatief voor:

'Art. 22. Het College duidt het Ethisch comité aan dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van een klinische proef op basis van een rotatie tussen de Ethische comités.

Het College kan besluiten om de rotatie vermeld in het eerste lid aan te passen, om een Ethisch comité enkel aan te wijzen voor klinische proeven die bepaalde expertise vereisen, of om een Ethisch comité volledig uit te sluiten van de rotatie op grond van de volgende criteria:

1° de expertise van het Ethisch comité in het betrokken domein;

2° de (niet-)naleving door het Ethisch comité van de wet en haar koninklijke besluiten en de implementatie en toepassing van een kwaliteitssysteem, overeenkomstig de door het College verrichte aanbevelingen.

Het College kent de evaluatie van de aanvragen met betrekking tot klinische proeven van fase I enkel toe aan Ethische comités die houder zijn van een bijkomende erkenning voor de evaluatie van klinische proeven van fase I, bedoeld in artikel 6, § 5, tweede lid van de wet.'

(...)

Le premier paragraphe de la réponse peut mener à une certaine confusion. La règle principale est de faire évaluer les demandes par les Comités d'éthique à tour de rôle. Les autres critères introduits permettent au Collège de ne pas appliquer cette règle principale dans certaines situations."

Het is enigszins vreemd dat in het tekstvoorstel van de gemachtigden de (niet-)naleving van rechtsregels als een toewijzingscriterium wordt gehanteerd, aangezien het vanzelfsprekend is dat elk Ethisch comité die rechtsregels moet naleven op straffe van verlies van zijn erkenning. Het is wel mogelijk om als criterium te hanteren de mate waarin het Ethisch comité de aanbevelingen van het College naleeft (zie in dat verband artikel 7, tweede lid, van de wet van 7 mei 2017).

Artikel 23

17. In artikel 23, tweede lid, van het ontwerp schrijve men: "In het geval dat (...)" in plaats van "In het uitzonderlijke geval dat (...)".

Artikel 46 en bijlage I

18. Aangezien er maar een enkele bijlage bij het ontwerp is, moet gewag worden gemaakt van de bijlage bij dit besluit en niet van "bijlage I".

Artikel 51

19. Artikel 51 van het ontwerp parafraseert artikel 34/1, tweede lid, tweede zin, van de wet van 7 mei 2004.

Het overnemen in een lagere regeling van bepalingen van een hogere regeling dient te worden vermeden. Niet alleen is een dergelijke werkwijze op het normatieve vlak overbodig aangezien ze geen nieuwe norm tot stand brengt, maar bovendien kan ze tot verwarring leiden

susceptible de semer la confusion quant à la nature exacte de la prescription énoncée dans l'acte de valeur inférieure et il risque notamment de faire oublier par la suite que seul le législateur supérieur est en droit de modifier la prescription concernée.

La reproduction de dispositions législatives dans un arrêté royal ne peut dès lors être tolérée que pour autant que la lisibilité de l'arrêté le commande, auquel cas une référence explicite à la disposition législative concernée constituera le moyen adéquat pour que la nature de cette disposition demeure identifiable (« Conformément à l'article ... de la loi du ... »).

Quoi qu'il en soit, il faut viser l'article 11/2 de la loi du 7 mai 2004.

Article 54

20. Les délégués ont déclaré ce qui suit à propos de l'article 54 du projet :

« Daarbij hebben wij opgemerkt dat de verwijzing in artikel 72 en 72quater betrekking hebben op (of, in het geval van art. 72quater, betrekking kunnen hebben op) non-interventionele studies, die onder het toepassingsgebied van de wet experimenten 2004 zullen blijven vallen. Het is daarbij noodzakelijk dat in artikel 72 en artikel 72quater de verwijzingen naar de wet experimenten 2004 behouden blijven, daar waar in art. 72quater een verwijzing naar de wet klinische proeven 2017 en de verordening dient te worden toegevoegd. We stellen voor het ontwerp in die zin aan te passen.

L'article 54 deviendrait ainsi :

'Dans l'article 72quater, § 2, du même arrêté, le c) est complété par les mots suivants 'ou du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE et de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain' ».

On peut se rallier à cette proposition de texte.

Article 59

21. À l'article 59 du projet, on visera « l'article 58, 2°, du présent arrêté » (et non : « l'article 60 »).

Notes

(**) Ce délai résulte de l'article 84, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 2°, in fine, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973, qui précise que ce délai est prolongé de plein droit de quinze jours lorsqu'il prend cours du 15 juillet au 31 juillet ou lorsqu'il expire entre le 15 juillet et le 15 août.

(1) Voir l'article 2, paragraphe 2, 11, du règlement (UE) n° 536/2014.

(2) Voir l'article 3, 5°, de la loi du 7 mai 2017.

(3) Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 'concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain'.

(4) Voir, à ce sujet, l'article 6, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014.

(5) Voir, à ce sujet, l'article 7, paragraphe 1, du même règlement.

(6) Avis C.E. 60.488/3 du 23 décembre 2016 sur un projet devenu la loi du 7 mai 2017, Doc. parl., Chambre, 2016-17, n° 54-2296/1, pp. 102-103. Voir également, à cet égard, la réplique à cette observation formulée dans l'avis, insérée dans l'exposé des motifs (ibid., pp. 40-41).

(7) Voir l'article 2 du règlement général sur le traitement des données pour son champ d'application. En l'espèce, le règlement sera aussi d'application, étant donné que la loi du 7 mai 2017 et l'arrêté en projet pourvoient à l'exécution d'un règlement UE.

(8) Il conviendrait en particulier d'examiner si la publication des déclarations d'intérêt sur un site Internet accessible au public est proportionnée.

(9) Les données à caractère personnel concernées sont des données visées aux articles 6, 7 et 8 de la loi du 8 décembre 1992 ou aux articles 9 et 10 du règlement.

9 OCTOBRE 2017. — Arrêté royal portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain

PHILIPPE, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la Constitution, l'article 108;

over de precieze aard van het in de lagere regeling opgenomen voorschrift en kan ze inzonderheid aanleiding ertoe zijn dat later uit het oog verloren wordt dat alleen de hogere regelgever het betrokken voorschrift kan wijzigen.

Het overnemen van wettelijke bepalingen in een koninklijk besluit kan dan ook alleen maar worden gedoogd in zoverre zulks noodzakelijk is voor de leesbaarheid van het besluit, in welk geval een uitdrukkelijke verwijzing naar de betrokken wetsbepaling het aangeezwen middel zal zijn om de aard van de betrokken bepaling herkenbaar te houden ("Overeenkomstig artikel ... van de wet van ...").

In elk geval moet worden verwezen naar artikel 11/2 van de wet van 7 mei 2004.

Artikel 54

20. De gemachtigden verklaarden het volgende met betrekking tot artikel 54 van het ontwerp:

"Daarbij hebben wij opgemerkt dat de verwijzing in artikel 72 en 72quater betrekking hebben op (of, in het geval van art. 72quater, betrekking kunnen hebben op) non-interventionele studies, die onder het toepassingsgebied van de wet experimenten 2004 zullen blijven vallen. Het is daarbij noodzakelijk dat in artikel 72 en artikel 72quater de verwijzingen naar de wet experimenten 2004 behouden blijven, daar waar in art. 72quater een verwijzing naar de wet klinische proeven 2017 en de verordening dient te worden toegevoegd. We stellen voor het ontwerp in die zin aan te passen.

L'article 54 deviendrait ainsi :

'Dans l'article 72quater, § 2, du même arrêté, le c) est complété par les mots suivants 'ou du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE et de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain.'"

Met dit tekstvoorstel kan worden ingestemd.

Artikel 59

21. In artikel 59 van het ontwerp moet worden verwezen naar "artikel 58, 2° van dit besluit" (niet: "artikel 60").

Nota's

(*) Deze verlenging vloeit voort uit artikel 84, § 1, eerste lid, 2°, in fine, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, waarin wordt bepaald dat deze termijn van rechtswege wordt verlengd met vijftien dagen wanneer hij begint te lopen tussen 15 juli en 31 juli of wanneer hij verstrijkt tussen 15 juli en 15 augustus.

(1) Zie artikel 2, lid 2, 11, van verordening (EU) nr. 536/2014.

(2) Zie artikel 3, 5°, van de wet van 7 mei 2017.

(3) Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 'betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik'.

(4) Zie daarover artikel 6, lid 1, van verordening (EU) nr. 536/2014.

(5) Zie daarover artikel 7, lid 1, van dezelfde verordening.

(6) Adv.RvS 60.488/3 van 23 december 2016 over een ontwerp dat heeft geleid tot de wet van 7 mei 2017, Parl.St. Kamer 2016-17, nr. 54-2296/1, 102-103. Zie in dat verband ook de repliek op die adviesopmerking in de memorie van toelichting (ibid., 40-41).

(7) Zie artikel 2 van de algemene verordening gegevensbescherming voor het toepassingsgebied ervan. In dit geval zal de verordening ook van toepassing zijn, aangezien de wet van 7 mei 2017 en het ontworpen besluit uitvoering geven aan een EU-verordening.

(8) In het bijzonder zou de afweging moeten gemaakt worden of het bekendmaken van de belangenverklaringen op een publiek toegankelijke website proportioneel is.

(9) De betrokken persoonsgegevens zijn geen gegevens als bedoeld in de artikelen 6, 7 en 8 van de wet van 8 december 1992 of de artikelen 9 en 10 van de verordening.

9 OKTOBER 2017. — Koninklijk besluit tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

FILIP, Koning der Belgen,

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

Gelet op de Grondwet, artikel 108;

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, l'article 6^{quater}, § 3, alinéa 1^{er}, 3^o), modifiée par la loi du 3 août 2012, et alinéa 3;

Vu la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, l'article 34/1, alinéa 4, inséré par la loi du 7 mai 2017;

Vu la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain, les articles 6, § 2, alinéa 2, §§ 3 et 5, 7, alinéa 1^{er} et 2, 8, alinéa 4, 9, § 1^{er}, alinéa 6, § 5 et § 6, alinéa 2, 16, alinéa 2, 17, alinéa 1^{er}, 19, 20, 23, 24, alinéa 2, 25, alinéa 1^{er}, 28, 30, alinéa 2, 31, alinéa 1^{er}, 35, 38, § 3, 39, 41, alinéa 1^{er}, 43, alinéa 4, 48, § 4, et 62, § 1^{er}, alinéa 2 ;

Vu l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, les articles 5, § 2, alinéa 1^{er}, 12), 67, § 1^{er}, alinéa 3, remplacé par l'arrêté royal du 28 mai 2013, 72^{quater}, § 2, c), inséré par l'arrêté royal du 28 mai 2013, 79, alinéa 2, 83^{bis}, § 1^{er}, 1), inséré par l'arrêté royal du 17 juillet 2014, 129, § 1^{er}, dernier tiret, remplacé par l'arrêté royal du 25 novembre 2015;

Vu l'avis de l'Inspecteur des finances, donné le 2 mai 2017;

Vu l'accord du Ministre du budget, donné le 28 juillet 2017;

Vu l'avis 61.863/1/V du Conseil d'Etat, donné le 5 septembre 2017, en application de l'article 84, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 2^o, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

CHAPITRE 1^{er}. — Dispositions générales

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

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

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

CHAPITRE 2. — Des Comités d'éthique

Section 1. — Composition des Comités d'éthique

Art. 2. Le Comité d'éthique peut désigner des membres suppléants pour chacun de ses membres. Le membre suppléant doit dans ce cas répondre aux mêmes conditions que le membre qu'il remplace.

Art. 3. Le Comité d'éthique désigne un président parmi ses membres. Ce dernier doit faire preuve d'une expérience probante en tant que membre :

1^o d'un comité d'éthique avec agrément complet, au sens de l'article 11/2 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, tel qu'inséré par la loi du 19 mars 2013 et modifié par la loi du 10 avril 2014; ou

2^o d'un comité d'éthique au sens de l'article 6 de la loi.

Art. 4. Le Comité d'éthique désigne son représentant des patients sur proposition d'une fédération d'organisations représentatives de patients ou, le cas échéant, le désigne parmi les candidatures motivées et démontrant la représentativité du candidat.

Le représentant des patients ne peut pas être un professionnel des soins de santé au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

Le représentant des patients peut consulter des associations de patients particulières en fonction de la nature de l'essai clinique soumis au Comité d'éthique.

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

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

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

3^o un représentant des volontaires sains.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikel 6^{quater}, § 3, eerste lid, 3^o), gewijzigd bij de wet van 3 augustus 2012, en derde lid;

Gelet op de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, artikel 34/1, vierde lid, ingevoegd bij de wet van 7 mei 2017;

Gelet op de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, artikelen 6, § 2, tweede lid, §§ 3 et 5, 7, eerste en tweede lid, 8, vierde lid, 9, § 1, zesde lid, § 5 en § 6, tweede lid, 16, tweede lid, 17, eerste lid, 19, 20, 23, 24, tweede lid, 25, eerste lid, 28, 30, tweede lid, 31, eerste lid, 35, 38, § 3, 39, 41, eerste lid, 43, vierde lid, 48, § 4, en 62, § 1, tweede lid;

Gelet op het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, artikelen 5, § 2, eerste lid, 12), 67, § 1, derde lid, vervangen bij het koninklijk besluit van 28 mei 2013, 72^{quater}, § 2, c), ingevoegd bij het koninklijk besluit van 28 mei 2013, 79, tweede lid, 83^{bis}, § 1, 1), ingevoegd bij het koninklijk besluit van 17 juli 2014, 129, § 1, laatste streepje, vervangen bij het koninklijk besluit van 25 november 2015;

Gelet op het advies van de Inspecteur van financiën, gegeven op 2 mei 2017;

Gelet op het akkoord van de Minister van Begroting, gegeven op 28 juli 2017;

Gelet op het advies 61.863/1/V van de Raad van State, gegeven op 5 september 2017, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 2^o, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

HOOFDSTUK 1. — Algemene bepalingen

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

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

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

HOOFDSTUK 2. — Ethische comités

Afdeling 1. — Samenstelling van de Ethische comités

Art. 2. Het Ethisch comité kan voor elk van haar leden plaatsvervangende leden aanduiden. Het plaatsvervangend lid dient in dergelijk geval aan dezelfde voorwaarden te voldoen als het lid dat door hem wordt vervangen.

Art. 3. Het Ethisch comité benoemt een voorzitter onder zijn leden. Deze moet afdoende ervaring kunnen voorleggen als lid:

1^o van een volledig erkend ethisch comité in de zin van artikel 11/2 van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, zoals ingevoegd door de wet van 19 maart 2013 en gewijzigd door de wet van 10 april 2014; of

2^o van een ethisch comité in de zin van artikel 6 van de wet.

Art. 4. Het Ethisch comité duidt zijn patiëntenvertegenwoordiger aan op voordracht van een federatie van representatieve patiëntenorganisaties of duidt deze aan, in voorkomend geval, onder de gemotiveerde kandidaturen die de representativiteit van de kandidaat aantonen.

De patiëntenvertegenwoordiger kan geen gezondheidszorgbeoefenaar zijn in de zin van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015.

De vertegenwoordiger van de patiënten mag specifieke patiëntenverenigingen raadplegen afhankelijk van de aard van de klinische proef die aan het Ethisch comité wordt voorgelegd.

Art. 5. Om erkend te worden voor de beoordeling van proeven van fase I, moet het Ethisch comité onder of naast de leden bedoeld in artikel 6, § 2, van de wet, minstens de volgende leden bevatten:

1^o één lid dat een afdoende ervaring kan voorleggen in de klinische farmacologie;

2^o één lid dat een afdoende ervaring kan voorleggen in de beoordeling of de uitvoering van klinische proeven van fase I.

3^o één vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers.

Le représentant des volontaires sains visé à l'alinéa 1^{er}, 3^o, doit avoir participé à des essais cliniques de phase I. Il ne peut être un professionnel des soins de santé au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015.

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

Section 2. — Normes d'agrément des Comités d'éthique

Sous-section 1. — Fonctionnement

Art. 6. § 1^{er}. Le Comité d'éthique délibère valablement lorsque :

1^o un nombre de membres supérieur à la moitié du nombre de ses membres effectifs est présent;

2^o à la fois des membres professionnels des soins de santé au sens de la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé coordonnée le 10 mai 2015, dont au moins deux médecins, et des membres qui n'ont pas cette qualité sont présents; et

3^o le représentant des patients visé à l'article 6, § 2, 10^o, de la loi, ou son suppléant, est présent.

Le Comité d'éthique qui rend son avis sur un essai clinique de phase I ne délibère valablement que lorsque les membres visés à l'article 5, ou leurs suppléants, sont également présents.

§ 2. Les avis sont émis au consensus ou, à défaut, à la majorité des voix des membres présents. En cas de parité des voix, la voix du président est prépondérante.

§ 3. Le membre qui ne peut pas être présent lors de la réunion du Comité d'éthique mais qui a fait part de son rapport ou de son avis par écrit au président avant la réunion est comptabilisé dans les quorums de présence et de vote.

§ 4. Lorsque le quorum de présence visé au paragraphe 1^{er} n'est pas atteint, le Comité d'éthique peut recourir à une procédure écrite afin de rendre un avis. Le président fixe le délai dans lequel les membres doivent rendre leur avis.

Les avis sont rendus conformément au paragraphe 1^{er}. Les membres qui n'ont pas rendu d'avis défavorable ou favorable dans le délai fixé par le président sont considérés comme s'étant abstenus.

Si, dans le délai fixé par le président, un membre demande, pour des raisons substantielles, que l'avis soit rendu conformément au paragraphe 1^{er}, le président peut convoquer le Comité d'éthique.

Sous-section 2. — Système de qualité

Art. 7. Le Comité d'éthique habilité à remettre son avis, tel que visé à l'article 7 de la loi, effectue son rapport d'évaluation conformément au canevas d'évaluation du portail de l'Union. Cependant, il utilise le modèle établi conformément aux articles 18, § 2, 26, § 2 et 32, § 2, de la loi, lorsqu'un tel modèle a été établi.

Art. 8. Le Comité d'éthique dispose d'un système de qualité pour l'application des principes et des lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques, telles que rendues publiques par la Commission européenne en application de l'article 47, alinéa 3, du règlement.

Le Comité d'éthique rédige à cet effet des procédures écrites et leurs documentations qui concernent au moins :

1^o la composition du comité d'éthique en indiquant les qualifications des membres et la façon dont il est composé et dont les membres sont nommés;

2^o les obligations et les responsabilités de ses membres en fonction de leur qualité, notamment le suivi de formations pour l'évaluation d'essais cliniques, ainsi que les obligations et responsabilités du personnel administratif;

3^o la planification, l'annonce à ses membres et l'organisation de réunions;

4^o l'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques, de modification substantielle et d'élargissement ultérieur;

5^o la formulation des avis, leur motivation expresse documentée, tant juridique que factuelle, et leur(s) forme(s);

6^o le recours à des experts externes, des représentants de patients externes ou toute autre personne externe et leur désignation;

De vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers bedoeld in het eerste lid, 3^o, moet aan klinische proeven van fase I hebben deelgenomen. Hij mag geen gezondheidszorgbeoefenaar zijn in de zin van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015.

De vertegenwoordiger van de gezonde vrijwilligers mag niet als proefpersoon deelnemen aan de klinische proeven die worden beoordeeld door het Ethisch comité waarvan hij deel uitmaakt.

Afdeling 2. — Normen voor de erkenning van Ethische comités

Onderafdeling 1. — Werking

Art. 6. § 1. Het Ethisch comité beraadslaagt rechtsgeldig wanneer:

1^o meer dan de helft van de effectieve leden aanwezig is;

2^o zowel leden-gezondheidszorgbeoefenaars in de zin van de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, waaronder ten minste twee artsen, als leden die niet deze hoedanigheid hebben, aanwezig zijn; en

3^o de vertegenwoordiger van de patiënten bedoeld in artikel 6, § 2, 10^o, van de wet, of zijn plaatsvervanger, aanwezig is.

Het Ethisch comité dat een advies uitbrengt over een klinische proef van fase I, beraadslaagt slechts rechtsgeldig wanneer de leden bedoeld in artikel 5, of hun plaatsvervangers, eveneens aanwezig zijn.

§ 2. De adviezen worden uitgebracht bij consensus of, bij gebreke daaraan, bij meerderheid der stemmen van de aanwezige leden. Bij staking van stemmen is de stem van de voorzitter beslissend.

§ 3. Een lid dat niet aanwezig kan zijn op de vergadering van het Ethisch comité maar dat voor de vergadering zijn verslag of zijn advies schriftelijk aan de voorzitter heeft meegedeeld, wordt meegerekend in het aanwezigheids- en stemquorum.

§ 4. Wanneer het in de eerste paragraaf bedoelde aanwezigheidsquorum niet vervuld is, kan het Ethisch comité beroep doen op een schriftelijke procedure om advies uit te brengen. De voorzitter bepaalt de termijn waarbinnen de leden hun advies moeten uitbrengen.

De adviezen worden uitgebracht in overeenstemming met de eerste paragraaf. Ieder lid dat binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter geen negatief of positief advies heeft uitgebracht, wordt geacht zich te onthouden.

Indien een lid binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter om substantiële redenen verzoekt dat advies wordt uitgebracht in overeenstemming met de eerste paragraaf kan de voorzitter het Ethisch comité bijeenroepen.

Onderafdeling 2. — Kwaliteitssysteem

Art. 7. Het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen, zoals bedoeld in artikel 7 van de wet, stelt zijn beoordelingsrapport op in overeenstemming met het beoordelingsschema van het EU-portaal. Het gebruikt evenwel het model vastgelegd overeenkomstig de artikelen 18, § 2, 26, § 2 en 32, § 2 van de wet, wanneer een dergelijk model is vastgelegd.

Art. 8. Het Ethisch comité beschikt over een kwaliteitssysteem voor de toepassing van de beginselen en richtsnoeren inzake goede klinische praktijken, zoals voor het publiek beschikbaar gesteld door de Europese Commissie op grond van artikel 47, derde lid, van de verordening.

Daartoe werkt het Ethisch comité schriftelijke procedures en hun documentatie uit, die ten minste betrekking hebben op:

1^o de samenstelling van het Ethisch comité met vermelding van de kwalificaties van de leden en de wijze waarop het is samengesteld en waarop de leden worden benoemd;

2^o de verplichtingen en verantwoordelijkheden van de leden op basis van hun hoedanigheid, met name het volgen van opleidingen voor de evaluatie van klinische proeven, alsook de taken en verantwoordelijkheden van het administratief personeel;

3^o de planning, aankondiging aan de leden en de organisatie van vergaderingen;

4^o de beoordeling van aanvragen tot toelating van klinische proeven, substantiële wijziging en latere toevoeging;

5^o het formuleren van adviezen, hun gedocumenteerde, uitdrukkelijke motivering, zowel juridisch als feitelijk, en hun vorm(en);

6^o het beroep doen op externe deskundigen, externe patiëntvertegenwoordigers en eender welke andere externe persoon en hun aanduiding;

7° la procédure de décision pour rendre les avis ainsi que la procédure écrite visée à l'article 6, § 4;

9° la gestion des documents soumis au et rédigés par le Comité d'éthique ainsi que leur archivage;

10° la communication entre le Comité d'éthique et les autres intervenants dans l'autorisation des essais cliniques;

11° les règles de confidentialité;

12° la rédaction et la mise à jour des procédures.

Art. 9. § 1^{er}. Sans préjudice de dispositions légales imposant un délai de conservation plus long, le Comité d'éthique conserve les documents suivants pour une période d'au moins vingt-cinq ans après la fin du ou des essais cliniques qu'ils concernent :

1° les procédures écrites;

2° les convocations des membres aux réunions;

3° les décisions et les documents de prise de décision, dont les documents annotés et les communications entre les membres du Comité d'éthique;

4° les procès-verbaux et les listes de présence des membres;

5° les communications avec le Collège;

6° le registre d'archivage;

7° tout autre document essentiel, tel que visé à l'article 57 du règlement, propre au Comité d'éthique.

§ 2. Les documents visés au paragraphe 1^{er} sont conservés de manière à pouvoir être facilement mis à la disposition des autorités compétentes et leur être accessibles, sur simple demande.

Les supports utilisés pour archiver les documents visés au paragraphe 1^{er} du dossier permanent de l'essai clinique garantissent que ce contenu reste complet et lisible tout au long de la période visée au premier alinéa.

La traçabilité de toute modification du contenu des documents visés au paragraphe 1^{er} est assurée.

Art. 10. Le Comité d'éthique participe aux réunions organisées par le Collège et aux processus de travail initiés par ce dernier afin de veiller à la qualité du travail des Comités d'éthique. Le Comité d'éthique désigne au moins un de ses membres pour le représenter à ces réunions.

Sous-section 3. — Système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêt des membres

Art. 11. Le système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêts des membres prévoit que le membre d'un Comité d'éthique qui est concerné à un titre quelconque par la mise en œuvre et l'exécution d'un essai clinique ne peut ni siéger ni voter comme membre lors de l'évaluation de ce dernier par le Comité d'éthique concerné. Il peut toutefois être entendu au titre d'investigateur si le Comité d'éthique le juge nécessaire.

Sous-section 4. — Normes complémentaires d'agrément

Art. 12. § 1^{er}. Le Comité d'éthique est exploité soit par un ou plusieurs hôpitaux agréés et autres établissements de soins, tels que visés par la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 10 juillet 2008, ou exploités par le Ministère de la Défense nationale, soit par une personne morale qui ne présente aucun lien direct ou indirect avec un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement tel que visé par la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et dont le seul objet statutaire est l'exploitation d'un Comité d'éthique, sans poursuivre un quelconque but de lucre.

Le Comité d'éthique exploité par une personne morale est considéré comme le Comité d'éthique du site ou de la structure où l'essai clinique est conduit lorsque cette personne morale est liée de manière directe ou indirecte à tout hôpital agréé, tel que visé par la loi sur les hôpitaux et autres établissements de soins, coordonnée le 10 juillet 2008, à un hôpital exploité par le Ministère de la Défense nationale, à un centre de phase I ou toute structure où l'essai clinique est conduit.

§ 2. Le ou les hôpitaux ou la personne morale visés au paragraphe 1^{er} assurent un soutien financier, logistique et administratif suffisant du Comité d'éthique qu'elle exploite afin de lui permettre d'assurer les tâches qui lui incombent en vertu de la loi et du présent arrêté royal.

7° de besluitvormingsprocedure om adviezen uit te brengen alsook de schriftelijke procedure bedoeld in artikel 6, § 4;

9° het beheer van de documenten ingediend bij en opgesteld door het Ethisch comité alsook de archivering ervan;

10° de communicatie tussen het Ethisch comité en de andere belanghebbenden bij de toelating van klinische proeven;

11° de regels inzake vertrouwelijkheid;

12° het opstellen en bijwerken van de procedures.

Art. 9. § 1. Onverminderd wettelijke bepalingen die een langere bewaringstermijn opleggen, bewaart het Ethisch comité de volgende documenten voor een periode van ten minste vijftig jaar na de voltooiing van de klinische proef of proeven waarop ze betrekking hebben :

1° de schriftelijke procedures;

2° de uitnodigingen van de leden voor de vergaderingen;

3° de besluiten en de documenten met betrekking tot de besluitvorming, waaronder de geannoteerde documenten en de communicatie tussen de leden van het Ethisch comité;

4° de processen-verbaal en aanwezigheidslijsten van de leden;

5° de communicatie met het College;

6° het archiefregister;

7° ieder ander essentieel document, zoals bedoeld in artikel 57 van de verordening, eigen aan het Ethisch comité.

§ 2. De in paragraaf 1 bedoelde documenten worden op zodanige wijze gearchiveerd dat de bevoegde autoriteiten ze op eenvoudig verzoek over kunnen verkrijgen en er toegang toe kunnen krijgen.

De in paragraaf 1 bedoelde documenten van het basisdossier van de klinische proef worden op zodanige dragers gearchiveerd dat de inhoud gedurende de in het eerste lid bedoelde termijn volledig en leesbaar blijft.

De traceerbaarheid van elke wijziging van de inhoud van de in paragraaf 1 bedoelde documenten is gegarandeerd.

Art. 10. Het Ethisch comité neemt deel aan de vergaderingen georganiseerd door het College en aan de werkprocessen geïnitieerd door laatstgenoemde teneinde de kwaliteit van het werk van de Ethische comités te waarborgen. Het Ethisch comité duidt minstens één van zijn leden aan om het op deze vergaderingen te vertegenwoordigen.

Onderafdeling 3. — Registratie- en beheersysteem voor belangenconflicten van de leden

Art. 11. Het registratie- en beheersysteem voor belangenconflicten van de leden bepaalt dat het lid van een Ethisch comité dat in welke hoedanigheid dan ook betrokken is bij de uitwerking en de uitvoering van een klinische proef, niet als lid mag zetelen noch mag stemmen tijdens de evaluatie van deze proef door het betrokken Ethisch comité. Het lid mag evenwel gehoord worden in zijn hoedanigheid van onderzoeker indien het Ethisch comité zulks noodzakelijk acht.

Onderafdeling 4. — Aanvullende normen voor de erkenning

Art. 12. § 1. Het Ethisch comité wordt uitgebaat hetzij door één of meerdere erkende ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen, zoals bedoeld bij de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 10 juli 2008, hetzij door het Ministerie van Landsverdediging, hetzij door een rechtspersoon, die noch direct noch indirect enige band met een houder van een vergunning voor het in de handel brengen of een registratie zoals bedoeld bij de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, en die uitsluitend de uitbating van een Ethisch comité als statutair doel heeft, zonder dat enig winst oogmerk wordt nagestreefd.

Het Ethisch comité dat wordt uitgebaat door een rechtspersoon, wordt beschouwd als zijnde het Ethisch comité verbonden aan de locatie of de structuur waar de klinische proef wordt uitgevoerd wanneer deze rechtspersoon rechtstreeks of onrechtstreeks aan een erkend ziekenhuis, zoals bedoeld in de wet op de ziekenhuizen en andere verzorgingsinrichtingen, gecoördineerd op 10 juli 2008, een ziekenhuis uitgebaat door het Ministerie van Landsverdediging een centrum van fase I of eender welke structuur waar de klinische proef wordt uitgevoerd, is verbonden.

§ 2. Het ziekenhuis of de ziekenhuizen of de rechtspersoon bedoeld in paragraaf 1, verzekeren voldoende financiële, logistieke en administratieve steun aan het Ethisch comité dat het uitbaat teneinde het in staat te stellen om de er krachtens de wet en dit koninklijk besluit aan opgelegde taken, uit te voeren.

Art. 13. Le Comité d'éthique doit être en mesure de procéder à l'évaluation de l'ensemble des demandes d'autorisation, d'élargissement ultérieur, de modification substantielle d'un essai clinique, et de recours gracieux que le Collège lui attribue.

Le Comité d'éthique désigné par le Collège comme habilité à rendre son avis, conformément à l'article 7 de la loi, ne peut refuser d'évaluer la demande qu'en cas de force majeure, dûment documenté auprès du Collège au maximum un jour ouvrable après l'attribution de l'évaluation par le Collège.

Le Collège peut initier la procédure de suspension ou de retrait visée à l'article 19 en cas de refus répétés du Comité d'éthique pour lesquels la force majeure n'aurait pas été démontrée.

Section 3. — Procédures relatives à la décision d'agrément, au refus, à la suspension et au retrait de l'agrément des Comités d'éthique

Sous-section 1. — Procédure d'agrément

Art. 14. La demande d'agrément est introduite par un hôpital ou par la personne morale qui exploite le Comité d'éthique, par le biais d'un formulaire dont le modèle est fixé par le ministre.

La demande visée à l'alinéa 1^{er} n'est recevable que si le formulaire est dûment complété et comprend l'ensemble des annexes qui y sont requises. Les annexes concernent au moins :

- 1° une description du système de qualité et une copie de chaque procédure écrite;
- 2° une description du système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêts;
- 3° les noms, le genre, la qualité, et le *curriculum vitae* des membres, ainsi que leur déclaration d'intérêt dont le modèle est établi par le ministre;
- 4° la preuve d'une assurance en matière de responsabilité civile en faveur des membres.

Art. 15. L'introduction de la demande se fait par lettre recommandée avec accusé de réception ou par porteur avec accusé de réception, avant le 1^{er} mai ou avant le 1^{er} novembre de chaque année.

L'introduction de la demande peut se faire sous forme électronique selon les modalités fixées par l'AFMPS. Le formulaire sous forme électronique doit être revêtu d'une signature électronique avancée comme définie à l'article 3, 12., du règlement européen (UE) n° 910/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 23 juillet 2014 sur l'identification électronique et les services de confiance pour les transactions électroniques au sein du marché intérieur et abrogeant la directive 1999/93/CE.

Art. 16. Dans un délai de trente jours à compter de l'introduction de la demande, l'AFMPS indique à l'hôpital ou à la personne morale qui a introduit la demande d'agrément si cette dernière est complète. Si l'AFMPS estime que la demande d'agrément n'est pas complète, elle invite l'hôpital ou la personne morale qui a introduit la demande d'agrément à formuler ses observations sur la demande ou à compléter le dossier de demande dans un délai maximal de quinze jours.

Dans un délai de dix jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'AFMPS fait savoir à l'hôpital ou à la personne morale qui a introduit la demande d'agrément si la demande est recevable.

Si l'hôpital ou la personne morale qui a introduit la demande d'agrément ne formule pas d'observations ou ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est rejetée.

Art. 17. L'AFMPS s'assure que les renseignements fournis sont exacts en application de l'article 16 et que le Comité d'éthique répond aux conditions imposées par les articles 6, §§ 2 et 3, de la loi et la section 2 du présent chapitre.

L'AFMPS peut, à cette fin, poser toute question à l'hôpital ou à la personne morale qui a introduit la demande d'agrément, requérir du Collège une évaluation succincte du Comité d'éthique, notamment du système de contrôle qualité et du respect de celui-ci et de l'application cohérente du règlement, de la loi, et de ses arrêtés d'exécution, si celui-ci a déjà été agréé, et diligenter toute inspection qui lui semble utile.

Art. 18. Lorsque l'évaluation visée à l'article 17 est positive et la demande d'agrément a été jugée favorable par l'AFMPS, le ministre accorde l'agrément visé à l'article 14.

Art. 13. Het Ethisch comité moet in staat zijn om de beoordeling uit te voeren van het geheel van de aanvragen tot toelating, tot latere toevoeging of tot substantiële wijziging van een klinische proef, en tot willig beroep die het College hem toewijst.

Het Ethisch comité dat door het College werd aangeduid als zijnde gemachtigd om een advies uit te brengen, overeenkomstig artikel 7 van de wet, mag enkel in geval van overmacht, naar behoren gedocumenteerd ten aanzien van het College en uiterlijk één werkdag na de toekenning van de beoordeling door het College, weigeren om de aanvraag te beoordelen.

Het College kan de procedure tot schorsing of intrekking bedoeld in artikel 19 opstarten, in geval van herhaalde weigeringen van het Ethisch comité waarvoor geen overmacht kon worden aangetoond.

Afdeling 3. — Procedures betreffende de beslissing tot erkenning, de weigering, de schorsing en de intrekking van de erkenning van Ethische comités

Onderafdeling 1. — Erkenningsprocedure

Art. 14. De erkenningsaanvraag wordt ingediend door een ziekenhuis dat of de rechtspersoon die het Ethisch comité uitbaat, door middel van een formulier waarvan het model is vastgelegd door de minister.

De in het eerste lid bedoelde aanvraag is enkel ontvankelijk indien het formulier naar behoren is ingevuld en alle verplichte bijlagen bevat. De bijlagen betreffen minstens :

- 1° een omschrijving van het kwaliteitssysteem en een kopie van elke schriftelijke procedure;
- 2° een omschrijving van het registratie- en beheersysteem voor belangenconflicten;
- 3° de namen, het geslacht, de hoedanigheid en het *curriculum vitae* van de leden alsook hun belangenverklaring waarvan het model is vastgelegd door de minister;
- 4° het bewijs van een verzekering inzake burgerlijke aansprakelijkheid ten voordele van de leden.

Art. 15. De indiening van de aanvraag geschiedt bij aangetekende zending tegen ontvangstbewijs of per drager tegen ontvangstbewijs, voor 1 mei of 1 november van elk jaar.

De indiening van de aanvraag kan elektronisch gebeuren volgens de regels die nader zijn vastgesteld door het FAGG. Het formulier in elektronische vorm dient ondertekend te zijn met een geavanceerde elektronische handtekening, zoals gedefinieerd in artikel 3, 12., van de verordening (EU) nr. 910/2014, 23 juli 2014 van het Europees Parlement en de Raad betreffende elektronische identificatie en vertrouwensdiensten voor elektronische transacties in de interne markt en tot intrekking van Richtlijn 1999/93/EG.

Art. 16. Binnen een termijn van dertig dagen na de indiening van de aanvraag, deelt het FAGG aan het ziekenhuis dat of aan de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, mee of deze laatste volledig is. Als het FAGG meent dat de erkenningsaanvraag niet volledig is, nodigt het het ziekenhuis dat of de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, uit om zijn opmerkingen over de aanvraag te formuleren of om het aanvraagdossier binnen een termijn van maximum vijftien dagen te vervolledigen.

Binnen een termijn van tien dagen na ontvangst van de opmerkingen of het aangevulde aanvraagdossier, deelt het FAGG aan het ziekenhuis dat of aan de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, mee of de aanvraag ontvankelijk is.

Als het ziekenhuis dat of de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, geen opmerkingen formuleert of het aanvraagdossier niet binnen de in het eerste lid bedoelde termijn aanvult, wordt het verzoek afgewezen.

Art. 17. Het FAGG vergewist zich ervan dat alle verstrekte inlichtingen correct zijn overeenkomstig artikel 16 en dat het Ethisch comité voldoet aan de voorwaarden opgelegd door de artikelen 6, §§ 2 en 3, van de wet en afdeling 2 van dit hoofdstuk.

Het FAGG kan daartoe elke vraag stellen aan het ziekenhuis dat of aan de rechtspersoon die de erkenningsaanvraag heeft ingediend, eisen dat het College een bondige evaluatie verschaft van het Ethisch comité, met name van het kwaliteitscontrolesysteem en de naleving ervan en de naleving en coherente toepassing van de verordening, de wet, en haar uitvoeringsbesluiten, indien het reeds erkend was, en elke inspectie verrichten die het nuttig acht.

Art. 18. Indien de evaluatie voorzien in artikel 17 positief is en de erkenningsaanvraag gunstig werd beoordeeld door het FAGG, kent de minister de in artikel 14 bedoelde erkenning toe.

Cet agrément entre en vigueur le 1^{er} octobre, si la demande d'agrément a été introduite avant le 1^{er} mai, ou le 1^{er} avril, si la demande d'agrément a été introduite avant le 1^{er} novembre, qui suit la décision visée à l'alinéa 1^{er}.

Sous-section 2. — Suspension et retrait de l'agrément

Art. 19. § 1^{er}. Lorsque l'AFMPS ou le Collège a des raisons justifiées d'estimer qu'un Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites, l'AFMPS ou le Collège informe le Comité d'éthique de son intention de requérir la suspension son agrément au ministre et de la motivation de cette demande.

Lorsque l'AFMPS constate par le biais d'une inspection, diligentée de sa propre initiative ou sur demande du Collège, qu'un Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites, elle informe le Comité d'éthique de son intention de requérir la suspension ou le retrait de son agrément au ministre et de la motivation de cette demande.

§ 2. L'AFMPS ou le Collège demande au Comité d'éthique de lui transmettre un mémoire contenant les arguments que le Comité d'éthique peut faire valoir, ainsi que, le cas échéant, un plan d'actions correctives et préventives, dans un délai de quinze jours.

§ 3. Si, après réception du mémoire ou en l'absence de remise de celui-ci dans le délai prévu au paragraphe 1^{er}, alinéa 2, l'AFMPS ou le Collège considère toujours que le Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites et, le cas échéant, estime que le plan d'actions correctives et préventives n'est pas satisfaisant, l'AFMPS ou le Collège requiert de manière motivée la suspension ou l'AFMPS requiert de manière motivée le retrait de l'agrément du Comité d'éthique au ministre.

Art. 20. Le ministre décide de suspendre ou de retirer ou non l'agrément du Comité d'éthique dans un délai d'un mois suivant la réception par le ministre de la demande de l'AFMPS ou du Collège, telle que visée à l'article 20, § 2.

Art. 21. La suspension de l'agrément d'un Comité d'éthique prend fin par une inspection de l'AFMPS dont les conclusions sont positives quant au respect de l'ensemble des obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou des procédures écrites du Comité d'Éthique concerné.

La suspension de l'agrément d'un Comité d'éthique pendant une période de plus d'un an implique automatiquement son retrait.

Section 4. — Critères de désignation du Comité d'éthique habilité à rendre son avis

Art. 22. Le Collège désigne le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une demande d'autorisation d'un essai clinique sur la base d'une rotation entre les Comités d'éthique.

Le Collège peut tenir compte des critères suivants :

1° l'expertise du Comité d'éthique dans le domaine concerné;

2° le respect par le Comité d'éthique des recommandations du Collège quant au respect de la loi et de ses arrêtés royaux et à son système de qualité.

Le Collège n'accorde l'évaluation des demandes relative à des essais cliniques de phase I qu'aux Comités d'éthique qui sont titulaires d'un agrément supplémentaire pour l'évaluation des essais de phase I visé à l'article 6, § 5, alinéa 2 de la loi.

Art. 23. Le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une demande d'élargissement ultérieur d'un essai clinique où la Belgique est un nouvel État membre concerné est désigné par le Collège conformément à l'article 22.

Dans le cas où l'évaluation d'un Comité d'éthique est nécessaire, le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une demande d'élargissement ultérieur d'un essai clinique où la Belgique est État membre rapporteur ou concerné est désigné par le Collège conformément à l'article 24.

Art. 24. Le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une demande de modification substantielle d'un essai clinique est le Comité d'éthique qui a été habilité à rendre son avis sur la demande d'autorisation de cet essai.

Par dérogation à l'alinéa 1^{er}, lorsque le Comité d'éthique qui a été habilité à rendre son avis sur la demande d'autorisation de cet essai devient celui du site de l'essai clinique par l'ajout d'un ou plusieurs sites, le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une

Deze erkenning treedt in werking op 1 oktober, indien de erkenningsaanvraag werd ingediend voor 1 mei, of op 1 april, indien de erkenningsaanvraag werd ingediend voor 1 november, volgend op de in het eerste lid bedoelde beslissing.

Onderafdeling 2. — Schorsing en intrekking van de erkenning

Art. 19. § 1. Wanneer het FAGG of het College gegronde redenen heeft om aan te nemen dat een Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft brengt het FAGG of het College het Ethisch comité op de hoogte van zijn voornemen om de minister te verzoeken om zijn erkenning te schorsen en van de motivering van dit verzoek.

Wanneer het FAGG, door middel van een inspectie, opgestart op eigen initiatief of op verzoek van het College, vaststelt dat een Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft, brengt het het Ethisch comité op de hoogte van zijn voornemen om de minister te verzoeken om zijn erkenning te schorsen en van de motivering van dit verzoek.

§ 2. Het FAGG of het College verzoekt het Ethisch comité om een memorie met de argumenten die het Ethisch comité kan doen gelden en, in voorkomend geval, een plan met corrigerende en preventieve maatregelen over te maken binnen een termijn van vijftien dagen.

§ 3. Indien het FAGG of het College, na ontvangst van de memorie of indien geen memorie werd verstrekt binnen de in de paragraaf 1, tweede lid, bepaalde termijn, van mening blijft dat het Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft, en, desgevallend, oordeelt dat het plan met corrigerende en preventieve maatregelen niet bevredigend is, verzoekt het FAGG of het College op gemotiveerde wijze de schorsing of verzoekt het FAGG de intrekking van de erkenning van het Ethisch comité bij de minister.

Art. 20. De minister beslist om de erkenning van het Ethisch comité al dan niet te schorsen of in te trekken binnen een termijn van een maand na ontvangst door de minister van het verzoek van het FAGG of het College, zoals bedoeld in artikel 20, § 2.

Art. 21. De schorsing van de erkenning van een Ethisch comité wordt beëindigd door een inspectie van het FAGG met positieve conclusies betreffende de naleving van het geheel van verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of van de schriftelijke procedures van het betrokken Ethisch comité.

Een schorsing van de erkenning van een Ethisch comité tijdens een periode van meer dan één jaar heeft automatisch de intrekking ervan tot gevolg.

Afdeling 4. — Criteria voor de aanduiding van het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen

Art. 22. Het College duidt het Ethisch comité aan dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van een klinische proef op basis van een rotatie tussen de Ethische comités.

Het College kan rekening houden met de volgende criteria :

1° de expertise van het Ethisch comité in het betrokken domein;

2° de naleving door het Ethisch Comité van de aanbevelingen van het College met betrekking tot de naleving van de wet en haar koninklijke besluiten en haar kwaliteitssysteem.

Het College kent de evaluatie van de aanvragen met betrekking tot klinische proeven van fase I enkel toe aan Ethische comités die houder zijn van een bijkomende erkenning voor de evaluatie van klinische proeven van fase I, bedoeld in artikel 6, § 5, tweede lid van de wet.

Art. 23. Het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over een aanvraag tot latere toevoeging van een klinische proef waarbij België een nieuwe betrokken lidstaat is, wordt aangeduid door het College overeenkomstig artikel 22.

In het geval dat de evaluatie door een Ethisch comité vereist is, wordt het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over een aanvraag tot latere toevoeging van een klinische proef waarbij België rapporterende of betrokken lidstaat is, aangeduid door het College overeenkomstig artikel 24.

Art. 24. Het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over een aanvraag tot substantiële wijziging van een klinische proef, is het Ethisch comité dat gemachtigd werd om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van deze proef.

In afwijking van het eerste lid, wanneer het Ethische comité dat gemachtigd werd om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van deze proef het Ethisch comité van de locatie van de klinische proef wordt door toevoeging van één of meerdere locaties,

demande de modification substantielle est désigné par le Collège conformément à l'article 22.

Art. 25. Le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'un recours gracieux visé à l'article 48 de la loi est désigné par le Collège conformément à l'article 22, parmi les Comités d'éthique qui n'ont pas évalué la demande dont est contesté.

Art. 26. Lorsque l'ensemble des Comités d'éthique agréés en Belgique sont ceux des sites de l'essai clinique, un des Comités d'éthique des sites de l'essai clinique est désigné par le Collège conformément à l'article 22 comme le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre de la procédure d'autorisation, d'élargissement ultérieur d'un essai clinique ou d'un recours gracieux.

Lorsque l'ensemble des Comités d'éthique agréés en Belgique sont ceux des sites de l'essai clinique, le Comité d'éthique habilité à rendre son avis dans le cadre d'une demande de modification substantielle d'un essai clinique est le Comité d'éthique qui a été habilité à rendre son avis sur la demande d'autorisation de cet essai.

Le Comité d'éthique habilité à rendre son avis ainsi désigné conformément aux alinéas 1 ou 2 prend les mesures nécessaires à une évaluation indépendante et fait appel à un moins un expert externe.

Art. 27. Le Collège désigne le comité d'éthique habilité à remettre son avis dans les délais suivants :

1° au maximum le jour de la date de validation dans le cadre des demandes d'autorisation et de modification substantielle;

2° au maximum cinq jours après le dépôt du dossier de demande pour un élargissement ultérieur;

3° au maximum cinq jours après la demande du ministre ou de son délégué pour un recours gracieux.

L'AFMPS avertit le Collège de la réception de toute demande visée à l'alinéa 1^{er} afin de lui permettre de respecter les délais de désignation qui y sont fixés.

Art. 28. Le Collège peut temporairement ne pas attribuer d'évaluation à un Comité d'éthique lorsqu'il constate à son niveau des problèmes significatifs dans la mise en œuvre et le suivi du système de qualité visé à l'article 8 de la loi ou dans le respect de ses recommandations émises en vertu de l'article 9, § 3, alinéa 1^{er}, 3° et 5°, de la loi.

Le Collège prévient le Comité d'éthique de sa décision motivée dans les plus brefs délais et lui indique les actions correctives et préventives qu'il doit prendre afin de pouvoir se voir à nouveau attribuer des évaluations.

Si le Comité d'éthique était le Comité d'éthique habilité à rendre son avis en vertu des articles 24, alinéa 1^{er} et 25, alinéa 1^{er}, le Comité d'éthique qui a été habilité à rendre son avis est désigné par le Collège conformément à l'article 23.

Art. 29. Le Collège fixe la procédure et les critères de désignation du Comité d'éthique habilité à rendre son avis plus avant dans son règlement d'ordre intérieur.

CHAPITRE 3. — Du Collège

Art. 30. § 1^{er}. Le Collège peut confier la réalisation de travaux temporaires ou de rapports à des consultants indépendants, dénommés experts externes, choisis en fonction de leur qualification dans la matière à traiter.

Les experts visés à l'alinéa 1^{er} participent avec voix consultative aux travaux du Collège, lorsqu'ils y sont appelés.

Le règlement d'ordre intérieur du Collège définit les règles d'application à ces experts, notamment en matière de déclaration et de gestion des conflits d'intérêt.

§ 2. Le Collège peut également entendre ou demander des renseignements écrits à toute autre personne ou organisation, dont il estime l'opinion utile dans le cadre de ses missions.

§ 3. Le Collège peut déléguer les tâches de gestion journalière au coordinateur visé à l'article 9, § 6, de la loi ou aux fonctionnaires mis à disposition par le SPF. Le règlement d'ordre intérieur du Collège définit les règles d'application à ces délégations.

wordt het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen over een aanvraag tot substantiële wijziging aangeduid door het College overeenkomstig artikel 22.

Art. 25. Het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen in het kader van een willig beroep bedoeld in artikel 48 van de wet, wordt aangeduid door het College overeenkomstig artikel 22, onder de Ethische comités die de aanvraag waarvan de weigering wordt betwist, niet hebben beoordeeld.

Art. 26. Wanneer alle in België erkende Ethische comités verbonden zijn aan de locaties van de klinische proef, dan wordt één van de Ethische comités, verbonden aan de locaties van de klinische proef, overeenkomstig artikel 22 aangewezen door het College als het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen in het kader van een procedure tot toelating, tot latere toevoeging van een klinische proef, of tot willig beroep.

Wanneer alle erkende Ethische comités in België verbonden zijn aan de locaties van de klinische proef, dan is het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen in het kader van een verzoek tot substantiële wijziging van een klinische proef, het Ethisch comité dat gemachtigd werd om een advies uit te brengen over de aanvraag tot toelating van deze proef.

Het Ethisch comité dat gemachtigd werd om zijn advies uit te brengen overeenkomstig het eerste of het tweede lid, neemt de nodige maatregelen om een onafhankelijke evaluatie te verzekeren en doet beroep op minstens één externe deskundige.

Art. 27. Het College wijst het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen, aan binnen de volgende termijnen:

1° maximum op de dag van de datum van validatie in het kader van aanvragen tot toelating of tot substantiële wijziging;

2° maximum vijf dagen na de indiening van het aanvraagdossier voor latere toevoeging;

3° maximum vijf dagen na het verzoek van de minister of zijn afgevaardigde bij een willig beroep.

Het FAGG brengt het College op de hoogte van de ontvangst van elke in het eerste lid bedoelde aanvraag teneinde het in staat te stellen de daarin vastgelegde aanwijzingstermijnen na te leven.

Art. 28. Het College kan tijdelijk een beoordeling niet toekennen aan een Ethisch comité indien het bij dat comité aanzienlijke problemen vaststelt bij de implementatie en de opvolging van het kwaliteitssysteem bedoeld in artikel 8 van de wet of bij de naleving van zijn aanbevelingen uitgebracht overeenkomstig artikel 9, § 3, eerste lid, 3° en 5°, van de wet.

Het College brengt het Ethisch comité zo snel mogelijk op de hoogte van zijn gemotiveerde beslissing en deelt de corrigerende en preventieve maatregelen mee die moeten worden genomen teneinde opnieuw beoordelingen toegewezen te krijgen.

Indien het Ethisch comité het Ethisch comité was dat gemachtigd is om een advies uit te brengen krachtens artikel 24, eerste lid, en artikel 25, eerste lid, wordt het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen aangeduid door het College overeenkomstig artikel 23.

Art. 29. Het College legt de procedure en de criteria voor de aanwijzing van het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen, nader vast in zijn huishoudelijk reglement.

HOOFDSTUK 3. — Het College

Art. 30. § 1. Het College kan de uitvoering van tijdelijke opdrachten of rapporten toevertrouwen aan onafhankelijke consultants, externe deskundigen genoemd, die gekozen worden in functie van hun kwalificatie in de te behandelen materie.

De in het eerste lid bedoelde deskundigen nemen met raadgevende stem deel aan de werkzaamheden van het College indien ze daartoe opgeroepen worden.

Het huishoudelijk reglement van het College bepaalt de regels die van toepassing zijn op deze deskundigen, met name inzake de melding en de behandeling van belangenconflicten.

§ 2. Het College kan tevens elke andere persoon of organisatie, waarvan het oordeelt dat de mening nuttig is voor zijn advies, horen of om schriftelijke inlichtingen verzoeken.

§ 3. Het College kan de taken van dagelijkse werking delegeren aan de in artikel 9, § 6, van de wet bedoelde coördinator of aan de ambtenaren ter beschikking gesteld door de FOD. Het huishoudelijk reglement van het College bepaalt de regels van toepassing op deze delegaties.

Art. 31. Les membres du Collège non soumis au statut des agents de l'Etat, ont droit à une rémunération au taux et dans les conditions fixés par le ministre.

CHAPITRE 4. — *Procédures et modalités d'évaluation relatives aux demandes d'autorisation d'essais cliniques, de modification substantielle et d'élargissement ultérieur*

Art. 32. Lors de toute demande d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'un essai clinique, l'AFMPS et le Comité d'éthique sont coresponsables de l'évaluation des aspects relevant de la partie I, tels que visés à l'article 6, § 1^{er}, du règlement. L'AFMPS est première responsable de l'évaluation des documents relatifs au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour le médicament expérimental, du dossier du médicament expérimental (DME), du dossier du médicament auxiliaire et au contenu de l'étiquetage pour les médicaments expérimentaux, respectivement visés à l'annexe I, F, G, H. et J., du règlement.

Lors de toute demande d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'un essai clinique, le Comité d'éthique est premier responsable de l'évaluation des aspects relevant de la partie II, tels que visés à l'article 7, § 1^{er}, du règlement.

Art. 33. L'AFMPS est responsable de la consolidation des observations des autres Etats membres concernés pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation ou du rapport d'évaluation lorsque la Belgique agit en tant qu'Etat membre rapporteur dans le cadre d'une demande d'autorisation ou de modification substantielle d'un essai clinique, conformément aux articles 6, § 5 et 18, § 4, du règlement. L'AFMPS peut solliciter, dans ce cadre, l'avis du Comité d'éthique.

Art. 34. L'AFMPS est responsable, soit d'initiative, soit à la demande du Comité d'éthique, de demander au promoteur de fournir des informations complémentaires sur la base des observations des autres Etats membres concernés, de prolonger le délai d'évaluation et de consolider les observations des autres Etats membres concernés concernant la demande pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation ou du rapport d'évaluation lorsque la Belgique agit en qualité d'Etat membre rapporteur dans le cadre d'une demande d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle, conformément aux articles 6, § 8, 14, § 6 et 18, § 6, du règlement. L'AFMPS peut solliciter, dans ce cadre, l'avis du Comité d'éthique.

Art. 35. L'AFMPS est responsable de prolonger le délai d'évaluation lorsque la Belgique agit en tant qu'Etat membre rapporteur dans le cadre d'une demande d'autorisation ou de modification substantielle d'un essai clinique impliquant un médicament expérimental de thérapie innovante ou un médicament visé au point 1 de l'annexe du règlement, afin de permettre la consultation d'experts, conformément aux articles 6, § 7, et 18, § 5, du règlement.

Art. 36. L'AFMPS est responsable, à la demande du Comité d'éthique, de demander au promoteur de fournir des informations complémentaires et de prolonger le délai d'évaluation relatif à la partie II du rapport lorsque la Belgique agit en qualité d'Etat membre concerné ou de nouvel Etat membre concerné dans le cadre d'une demande d'autorisation, d'élargissement ultérieur ou de modification substantielle d'un essai clinique, conformément aux articles 7, § 2, alinéa 2 et § 3, 14, § 7, 20, §§ 5 et 6 et 22, § 2 et 3, du règlement.

Art. 37. L'AFMPS est responsable de contester, soit d'initiative, soit à la demande du Comité d'éthique, la conclusion de l'Etat membre rapporteur, conformément aux articles 8, § 2, alinéa 2, 14, § 2, alinéa 2, 19, § 2, alinéas 2 et 3, et 23, § 2, alinéas 2 et 3, du règlement.

Art. 38. L'AFMPS et le Collège rédigent un protocole d'entente relatif aux modalités pratiques de leur collaboration lors de la procédure d'agrément des Comités d'éthique, des mesures correctives à l'égard des Comités d'éthique et des procédures visées dans ce chapitre.

CHAPITRE 5. — *Autorisations de fabrication et d'importation*

Art. 39. Les demandes d'autorisation de fabrication ou d'importation visées à l'article 38, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, de la loi ainsi que les demandes de modification de ces autorisations sont adressées à l'AFMPS, sur base des formulaires établis par elle, accompagnées des pièces justificatives attestant que le demandeur satisfait aux dispositions de l'article 61, § 3, du règlement.

Art. 31. De leden van het College, waarop het statuut van het Rijkspersoneel niet toepasselijk is, hebben recht op een vergoeding volgens het tarief en onder de voorwaarden bepaald door de minister.

HOOFDSTUK 4. — *Procedures en modaliteiten met betrekking tot de beoordeling van aanvragen tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van klinische proeven*

Art. 32. Bij elke aanvraag tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van een klinische proef, zijn het FAGG en het Ethisch comité gezamenlijk verantwoordelijk voor de beoordeling van de aspecten die onder deel I vallen, zoals bedoeld in artikel 6, § 1, van de verordening. Het FAGG is als eerste verantwoordelijk voor de beoordeling van de documentatie betreffende de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen (Good manufacturing practice – GMP) voor het geneesmiddel voor onderzoek, van het dossier van het geneesmiddel voor onderzoek (GVO-dossier), van het dossier voor auxiliaire geneesmiddelen en van de inhoud van de etikettering van het geneesmiddel voor onderzoek, zoals respectievelijk bedoeld in bijlage I, F, G, H. en J., van de verordening.

Bij elke aanvraag tot toelating, latere toevoeging of substantiële wijziging van een klinische proef, is het Ethisch comité als eerste verantwoordelijk voor de beoordeling van de aspecten die onder deel II vallen, zoals bedoeld in artikel 7, § 1, van de verordening.

Art. 33. Het FAGG is verantwoordelijk voor de consolidatie van de opmerkingen van de andere betrokken lidstaten voor de voltooiing van deel I van het beoordelingsrapport of het beoordelingsrapport wanneer België optreedt als rapporterende lidstaat in het kader van een aanvraag tot toelating of substantiële wijziging van een klinische proef, overeenkomstig de artikelen 6, § 5, en 18, § 4, van de verordening. Het FAGG kan in het kader daarvan het advies van het Ethisch comité inwinnen.

Art. 34. Het FAGG is verantwoordelijk, op eigen initiatief of op verzoek van het Ethisch comité, om de opdrachtgever om aanvullende informatie te vragen op basis van de opmerkingen van de andere betrokken lidstaten, om de beoordelingstermijn te verlengen en om de opmerkingen van de andere betrokken lidstaten over de aanvraag te consolideren met het oog op de voltooiing van deel I van het beoordelingsrapport of het beoordelingsrapport indien België optreedt als rapporterende lidstaat in het kader van een aanvraag tot toelating, tot latere toevoeging of tot substantiële wijziging van een klinische proef, overeenkomstig de artikelen 6, § 8, 14, § 6, en 18, § 6, van de verordening. Het FAGG kan in het kader daarvan het advies van het Ethisch comité inwinnen.

Art. 35. Het FAGG is verantwoordelijk om de beoordelingstermijn te verlengen, indien België optreedt als rapporterende lidstaat in het kader van een aanvraag tot toelating of tot substantiële wijziging van een klinische proef met een geneesmiddel voor onderzoek voor geavanceerde therapie of een geneesmiddel bedoeld in punt 1 van de bijlage bij de verordening, teneinde de raadpleging van deskundigen mogelijk te maken, overeenkomstig de artikelen 6, § 7, en 18, § 5, van de verordening.

Art. 36. Het FAGG is verantwoordelijk, op verzoek van het Ethisch comité, om de opdrachtgever om aanvullende informatie te vragen en om de beoordelingstermijn met betrekking tot deel II van het rapport te verlengen wanneer België optreedt als betrokken lidstaat of nieuwe betrokken lidstaat in het kader van een aanvraag tot toelating, tot latere toevoeging of tot substantiële wijziging van een klinische proef, overeenkomstig de artikelen 7, § 2, tweede lid en § 3, 14, § 7, 20, §§ 5 en 6 en 22, §§ 2 en 3, van de verordening.

Art. 37. Het FAGG is verantwoordelijk, op eigen initiatief of op verzoek van het Ethisch comité, om de conclusie van de rapporterende lidstaat te betwisten, overeenkomstig de artikelen 8, § 2, tweede lid, 14, § 2, tweede lid, 19, § 2, tweede en derde lid, en 23, § 2, tweede en derde lid, van de verordening.

Art. 38. Het FAGG en het College stellen een memorandum van overeenstemming op aangaande de praktische modaliteiten van hun samenwerking tijdens de erkenningsprocedure van de Ethische comités, de corrigerende maatregelen ten aanzien van de Ethische comités en de procedures bedoeld in dit hoofdstuk.

HOOFDSTUK 5. — *Vergunningen voor vervaardiging en invoer*

Art. 39. Aanvragen voor vergunningen voor vervaardiging of invoer als bedoeld in artikel 38, § 1, lid 1, van de wet en aanvragen tot wijziging van dergelijke vergunningen worden gericht aan het FAGG, aan de hand van door het FAGG vastgelegde formulieren, samen met de bewijsstukken waaruit blijkt dat de aanvrager voldoet aan de bepalingen van artikel 61, § 3, van de verordening.

Art. 40. La procédure prévue pour la délivrance de l'autorisation de fabrication ou d'importation ne dure pas plus de nonante jours à compter de la date à laquelle l'AFMPS reçoit une demande valable.

Art. 41. Lorsque le titulaire de l'autorisation de fabrication ou d'importation souhaite modifier l'un des éléments visés à l'article 61, § 3, du règlement, la procédure ne dure pas plus de trente jours. Dans les cas exceptionnels, ce délai peut être prorogé jusqu'à nonante jours.

Art. 42. Dans le cadre des procédures prévues aux articles 40 et 41, l'AFMPS peut exiger du demandeur des compléments d'information, en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 61, § 3, du règlement et de l'article 39 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 61, § 2, b), du règlement.

Lorsque l'AFMPS se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 40 et 41 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Art. 43. Le titulaire de l'autorisation de fabrication ou d'importation ne peut livrer les médicaments expérimentaux ou auxiliaires qu'aux autres titulaires d'une autorisation de fabrication ou d'importation au sens de la loi, aux pharmacies hospitalières ou aux pharmacies ouvertes au public, ou aux investigateurs visés à l'article 2, § 2, 15), du règlement.

Lorsque les médicaments expérimentaux sont destinés à un autre Etat membre, le titulaire de l'autorisation de fabrication ou d'importation s'engage à ne livrer les médicaments qu'à des personnes titulaires d'une autorisation octroyée par l'autorité nationale compétente ou à des personnes autorisées à cet effet en vertu de la réglementation du pays de destination.

Art. 44. La préparation de médicaments radiopharmaceutiques utilisés en tant que médicaments expérimentaux à visée diagnostique visés à l'article 61, § 5, b), du règlement est soumise aux principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 63, § 1^{er}, du même règlement.

Le réétiquetage ou le reconditionnement des médicaments expérimentaux et la préparation des médicaments visés à l'article 3, points 1 et 3, de la directive 2001/83/CE en vue de leur utilisation en tant que médicaments expérimentaux, respectivement visés à l'article 61, § 5, a), et c), du règlement, sont soumises aux règles du Guide PIC/S de bonnes pratiques pour la préparation de médicaments dans les établissements de santé, à l'exception de son annexe 3, repris en annexe.

CHAPITRE 6. — Inspection, contrôle et sanction

Art. 45. § 1^{er}. Le ministre ou son délégué peut, sur base des informations qui lui sont transmises par l'AFMPS ou le Comité d'éthique, via le Collège, s'il a des raisons justifiées d'estimer que les exigences fixées par le règlement, les règlements d'exécution et les règlements délégués de la Commission, et la loi ainsi que ses arrêtés d'exécution ne sont plus respectés, révoquer l'autorisation de l'essai clinique, la suspendre ou demander au promoteur d'en modifier tout aspect.

Le ministre ou son délégué informe le promoteur et l'investigateur de son intention de prendre une mesure corrective telle que visée à l'alinéa 1^{er} et requiert leur avis à ce sujet, sauf lorsqu'une action immédiate s'impose.

§ 2. Si, après réception des avis visés au § 1^{er} ou en l'absence de remise de ceux-ci dans le délai prévu à l'article 77, § 2, du règlement, le ministre ou son délégué considère toujours que les exigences fixées par le règlement, les règlements d'exécution et les règlements délégués de la Commission, et la loi ainsi que ses arrêtés d'exécution ne sont plus respectés, il adopte les mesures de révocation, de suspension ou de demande de modification qui s'imposent. Ces dernières prennent effet dès leur notification au promoteur, via le portail de l'Union.

Section 2. — Inspection

Art. 46. Sans préjudice de dispositions légales contraires, les experts désignés pour accompagner les inspecteurs en vertu de l'article 7, § 1^{er}, a), du règlement d'exécution (UE) 2017/556 n'ont pas de pouvoir d'inspection.

CHAPITRE 7. — Projets pilotes

Art. 47. Dans le cadre des projets pilotes, tels que visés à l'article 34/1, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, le SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement attribue la demande d'avis favorable à un comité d'éthique avec agrément complet au sens de l'article 11/2 de la même loi, qui est indépendant du site ou de la structure où l'essai

Art. 40. De procedure bepaald voor het verlenen van de vergunning voor vervaardiging of invoer duurt niet langer dan negentig dagen vanaf de datum waarop het FAGG een geldige aanvraag ontvangt.

Art. 41. Wanneer de houder van de vergunning voor vervaardiging of invoer een van de in artikel 61, § 3, van de verordening vermelde elementen wenst te wijzigen, duurt de procedure niet langer dan dertig dagen. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn worden verlengd tot negentig dagen.

Art. 42. In het kader van de in de artikelen 40 en 41 bedoelde procedures, kan het FAGG de aanvrager verplichten om aanvullende informatie te verstrekken met betrekking tot de overeenkomstig artikel 61, § 3, van de verordening en artikel 39 verstrekte informatie, alsmede met betrekking tot de in artikel 61, § 2, b), van de verordening bedoelde bevoegde persoon.

Wanneer het FAGG gebruik maakt van deze mogelijkheid, worden de in de artikelen 40 en 41 bepaalde termijnen opgeschort totdat de vereiste aanvullende informatie is verstrekt.

Art. 43. De houder van de vergunning voor vervaardiging of invoer mag de geneesmiddelen voor onderzoek of de auxiliaire geneesmiddelen uitsluitend leveren aan andere vergunninghouders voor vervaardiging of invoer, aan ziekenhuisapotheken of voor het publiek opengestelde apotheken, of aan onderzoekers bedoeld in artikel 2, § 2, 15), van de verordening.

Indien de geneesmiddelen voor onderzoek bestemd zijn voor een andere lidstaat, moet de houder van de vergunning voor vervaardiging of invoer de verbintenis aangaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan houders van een vergunning verleend door de nationaal bevoegde instantie of aan personen die krachtens de wetgeving van het land van bestemming daartoe gemachtigd zijn.

Art. 44. De bereiding van radiofarmaceutica die als diagnostische geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt zoals bedoeld in artikel 61, § 5, b), van de verordening is onderworpen aan de in artikel 63, § 1, van dezelfde verordening bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen.

De heretikettering of herverpakking van geneesmiddelen voor onderzoek en de bereiding van de in artikel 3, punten 1 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde geneesmiddelen met het oog op hun gebruik als geneesmiddelen voor onderzoek, respectievelijk bedoeld in artikel 61, § 5, a) en c), van de verordening, zijn onderworpen aan de regels van de PIC/S Gids voor goede praktijken ter bereiding van geneesmiddelen in verzorgingsinstellingen, opgenomen in de bijlage, met uitzondering van zijn bijlage 3.

HOOFDSTUK 6. — Inspectie, controle en sanctie

Art. 45. § 1. De minister of zijn afgevaardigde kan, op basis van de door het FAGG of het Ethisch comité, via het College doorgegeven informatie, de toelating van de klinische proef intrekken of schorsen of de opdrachtgever verzoeken om elk aspect ervan te wijzigen indien de minister of zijn afgevaardigde om gemotiveerde redenen oordeelt dat de eisen vastgelegd door de verordening, de uitvoeringsbesluiten en de gedelegeerde verordeningen van de Commissie, en de wet en haar uitvoeringsbesluiten niet langer worden nageleefd.

De minister of zijn afgevaardigde stelt de opdrachtgever en de onderzoeker in kennis van zijn voornemen om een corrigerende maatregel te nemen zoals bedoeld in het eerste lid en vraagt hen om hun mening hierover, behalve wanneer onmiddellijke actie vereist is.

§ 2. Indien de minister of zijn afgevaardigde, na ontvangst van de in § 1 bedoelde adviezen of indien deze niet worden verstrekt binnen de in artikel 77, § 2, van de verordening bedoelde termijn, van mening blijft dat de eisen vastgelegd door de verordening, de uitvoeringsbesluiten en de gedelegeerde verordeningen van de Commissie, en de wet en haar uitvoeringsbesluiten niet langer worden nageleefd, neemt hij de nodige maatregelen tot intrekking, schorsing of verzoek tot wijziging. Deze maatregelen worden van kracht na kennisgeving aan de opdrachtgever via het EU-portaal.

Afdeling 2. — Inspectie

Art. 46. Onverminderd tegenstrijdige wettelijke bepalingen hebben de deskundigen die worden aangewezen om inspecteurs te begeleiden conform artikel 7, § 1, a), van het uitvoeringsbesluit (EU) 2017/556 geen inspectiebevoegdheid.

HOOFDSTUK 7. — Proefprojecten

Art. 47. In het kader van proefprojecten, zoals bedoeld in artikel 34/1, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, kent de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het gunstig adviesverzoek toe aan een volledig erkend Ethisch comité in de zin van artikel 11/2 van dezelfde wet, dat onafhankelijk is van de locatie of de structuur waarin de

clinique est conduit, conformément aux critères de désignation fixés au Chapitre 2, Section 4, du présent arrêté.

CHAPITRE 8. — Dispositions modificatives

Art. 48. Dans l'article 5, § 2, alinéa 1^{er}, 12), de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, les mots « de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ou de la Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain » sont remplacés par les mots « du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE et de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain ».

Art. 49. Dans l'article 67, § 1^{er}, alinéa 3, du même arrêté, les mots « à la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine » sont remplacés par les mots « au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ».

Art. 50. Dans l'article 72^{quater}, § 2, du même arrêté, le c) est complété par les mots suivants « ou du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE et de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain. ».

Art. 51. Dans l'article 79, alinéa 2, du même arrêté, les mots « tels que visés à l'article 2, 19°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine » sont remplacés par les mots « et les médicaments auxiliaires tels que respectivement visés à l'article 2, § 2, 5), et 8), du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ».

Art. 52. Dans l'article 83^{bis}, § 1^{er}, 1), du même arrêté, les mots « tels que visés à l'article 2, 19°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine » sont remplacés par les mots « et les médicaments auxiliaires non autorisés ou autorisés mais faisant l'objet d'une modification qui ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché, tels que respectivement visés aux articles 2, § 2, 5), et 65, du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ».

Art. 53. Dans l'article 129, § 1^{er}, dernier tiret, les mots « comité d'éthique, visé à l'article 2, 4°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine » sont remplacés par les mots « Comité d'éthique, visé à l'article 6 de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain ».

CHAPITRE 9. — Dispositions finales

Art. 54. Entrent en vigueur dix jours prenant cours le jour après la publication du présent arrêté au *Moniteur belge* :

1° le chapitre 1^{er} et le chapitre 2, sections 2 et 3 de la loi;

2° le chapitre 1^{er}, le chapitre 2, sections 1 à 4, le chapitre 3 et le chapitre 7 du présent arrêté.

Art. 55. Sauf en ce qui concerne les dispositions dont la date d'entrée en vigueur est fixée par l'article 54, 2°, le présent arrêté entre en vigueur à la date où le règlement est applicable, conformément à l'article 99, alinéa 2.

Art. 56. Le ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 9 octobre 2017.

PHILIPPE

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

klinische proef wordt uitgevoerd, overeenkomstig de aanwijzingscriteria vastgelegd in hoofdstuk 2, Afdeling 4, van dit besluit.

HOOFDSTUK 8. — Wijzigingsbepalingen

Art. 48. In artikel 5, § 2, eerste lid, 12), van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, worden de woorden "van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon of de Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik" vervangen door de woorden "van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG en de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik".

Art. 49. In artikel 67, § 1, derde lid, van hetzelfde besluit worden de woorden "de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon" vervangen door de woorden "verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG".

Art. 50. In artikel 72^{quater}, § 2, van hetzelfde besluit worden de bepalingen onder tc) aangevuld met de woorden: "of de Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG en de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik".

Art. 51. In artikel 79, tweede lid, van hetzelfde besluit worden de woorden "zoals bedoeld in artikel 2, 19°, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon" vervangen door de woorden "en auxiliaire geneesmiddelen zoals respectievelijk bedoeld in artikel 2, § 2, 5), en 8), van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG".

Art. 52. In artikel 83^{bis}, § 1, 1), van hetzelfde besluit worden de woorden "zoals bedoeld in artikel 2, 19° van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon" vervangen door de woorden "en niet-toegelaten of toegelaten auxiliaire geneesmiddelen die een wijziging ondergaan die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt, zoals respectievelijk bedoeld in de artikelen 2, § 2, 5), en 65, van verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG".

Art. 53. In artikel 129, § 1, laatste streepje, worden de woorden "ethisch comité, bedoeld in artikel 2, 4°, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon" vervangen door de woorden "Ethisch comité, bedoeld in artikel 6 van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik".

HOOFDSTUK 9. — Slotbepalingen

Art. 54. Op de tiende dag te rekenen van de dag volgend op de bekendmaking van dit besluit in het *Belgisch Staatsblad* treden in werking:

1° hoofdstuk 1 en hoofdstuk 2, afdeling 2 en 3 van de wet;

2° hoofdstuk 1, hoofdstuk 2, afdeling 1 tot 4, hoofdstuk 3 en hoofdstuk 7 van dit besluit.

Art. 55. Dit besluit treedt in werking op de datum waarop de verordening van toepassing is overeenkomstig artikel 99, tweede lid, met uitzondering van de bepalingen waarvan de datum van inwerkingtreding bepaald wordt bij artikel 54, 2°.

Art. 56. De minister die bevoegd is voor Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 9 oktober 2017.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

**Annexe. GUIDE PIC/S DE BONNES PRATIQUES POUR LA PRÉPARATION DE
MÉDICAMENTS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ**



CONVENTION D'INSPECTION PHARMACEUTIQUE

**PROGRAMME DE COOPÉRATION D'INSPECTION
PHARMACEUTIQUE (PIC/S)**

PE 010-4
1er mars 2014

**GUIDE PIC/S DE BONNES PRATIQUES
POUR LA PRÉPARATION DE
MÉDICAMENTS DANS LES
ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ**

©PIC/S mars 2014

Toute reproduction à des fins commerciales est interdite.
La reproduction pour utilisation interne est
autorisée sous réserve de mentionner la source.

Éditeur : Secrétariat PIC/S

e-mail : info@picscheme.org

site Internet : <http://www.picscheme.org>

Table des matières

Sujet :	N° de page :
TABLE DES MATIÈRES	2
HISTORIQUE DU DOCUMENT	5
A. INTRODUCTION	5
A.1 OBJET	5
A.2 CHAMP D'APPLICATION	5
A.3 RÉFÉRENCE AU GUIDE DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) POUR L'INDUSTRIE (GMP GUIDE FOR INDUSTRY)	5
B. GLOSSAIRE	6
1. SYSTÈME D'ASSURANCE QUALITÉ	10
1.1 PRINCIPES	10
1.2 ASSURANCE QUALITÉ	10
1.3 PRATIQUE DE BONNE PRÉPARATION POUR LES MÉDICAMENTS	10
1.4 CONTRÔLE QUALITÉ	11
2. PERSONNEL	11
2.1 PRINCIPES	11
2.2 CONDITIONS GÉNÉRALES	12
2.3 FORMATION ET FORMATION CONTINUÉE	12
2.4 HYGIÈNE	12
3. LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS	13
3.1 PRINCIPES	13
3.2 CONDITIONS GÉNÉRALES	13
3.3 ZONES DE PRODUCTION	13
3.4 ZONES DE STOCKAGE	14
3.5 ZONES DE CONTRÔLE QUALITÉ	14
3.6 ZONES AUXILIAIRES	15
3.7 ÉQUIPEMENT	15
4. DOCUMENTATION	15
4.1 PRINCIPES	15
4.2 CONDITIONS GÉNÉRALES	15
4.3. DOCUMENTATION POUR PRODUITS À PRÉPARATION EXTEMPORANÉE	16
4.4 DOCUMENTATION DESTINÉE AUX PRODUITS PRÉPARÉS RÉGULIÈREMENT OU POUR STOCKAGE	17
4.4.1 <i>Spécifications</i>	17
4.4.2 <i>Instructions</i>	18
4.4.3 <i>Registres</i>	18
4.5 PROCÉDURES GÉNÉRALES ET DOCUMENTATION COMPLÉMENTAIRE	19
5. PRODUCTION	20
5.1 PRINCIPES	20
5.2 CONDITIONS GÉNÉRALES	20
5.3 PREVENTION DE LA CONTAMINATION CROISEE	21
5.4 ÉVALUATION DU RISQUE PRODUIT ET DÉMONSTRATION DU CARACTÈRE APPROPRIÉ	21
5.5 MATIÈRE PREMIÈRE.....	22
5.6 OPÉRATIONS DE PRÉPARATION	22

5.7	MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT	23
5.8	OPÉRATIONS DE CONDITIONNEMENT	23
5.9	MATÉRIEL ET PRODUITS REJETÉS, RÉCUPÉRÉS ET RETOURNÉS	23
6.	CONTRÔLE QUALITÉ	24
6.1	PRINCIPES	24
6.2	CONDITIONS GÉNÉRALES	24
6.3	ÉCHANTILLONNAGE	24
6.4	TESTING.....	25
6.5	LIBÉRATION.....	25
7.	TRAVAUX EXTERNALISÉS	26
7.1	PRINCIPES	26
7.2	CONDITIONS GÉNÉRALES	26
7.3	DONNEUR D'ORDRE.....	26
7.4	RECEVEUR D'ORDRE	27
8.	RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE PRODUITS.....	27
8.1	PRINCIPES	27
8.2	PROBLÈMES DE QUALITÉ	27
8.3	RAPPELS.....	27
9.	AUDIT INTERNE	28
9.1	PRINCIPES	28
<u>ANNEXE 1 DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA</u>		
<u>PRÉPARATION STÉRILE DE MÉDICAMENTS</u>		
		<u>29</u>
<u>INTRODUCTION</u>		
		<u>29</u>
<u>PERSONNEL</u>		
		<u>30</u>
<u>LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS</u>		
		<u>31</u>
<u>TENUES DE TRAVAIL.....</u>		
		<u>34</u>
<u>NETTOYAGE</u>		
		<u>35</u>
<u>DOCUMENTATION</u>		
		<u>36</u>
<u>PROBLÉMATIQUES GÉNÉRALES</u>		
		<u>36</u>
<u>INSTRUCTIONS PRÉPARATION ET REGISTRES DE PRÉPARATION</u>		
		<u>36</u>
<u>PRÉPARATION STÉRILE</u>		
		<u>36</u>
<u>PRÉPARATION DE PRODUITS SOUMIS À STÉRILISATION FINALE</u>		
		<u>37</u>
<u>STÉRILISATION À LA CHALEUR HUMIDE.....</u>		
		<u>37</u>
<u>PRÉPARATION ASEPTIQUE</u>		
		<u>38</u>
<u>CONTRÔLE QUALITÉ.....</u>		
		<u>39</u>
<u>SUIVI</u>		
		<u>40</u>
<u>CLASSIFICATION « AU REPOS »</u>		
		<u>41</u>
<u>CONTRÔLE ENVIRONNEMENTAL « EN ACTIVITÉ ».....</u>		
		<u>42</u>
<u>LIMITES DES TESTS DE SUIVI.....</u>		
		<u>43</u>
<u>ANNEXE 2 DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA</u>		
<u>PRÉPARATION DE LIQUIDES, CRÈMES ET ONGUENTS NON STÉRILES ...</u>		
		<u>46</u>
<u>INTRODUCTION</u>		
		<u>46</u>
<u>PRINCIPE</u>		
		<u>46</u>
<u>LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS</u>		
		<u>46</u>
<u>PRODUCTION.....</u>		
		<u>47</u>

Historique du document

Adoption par le Comité	19 novembre 2007
Entrée en vigueur de la version PE 010-1	1 ^{er} avril 2008
Entrée en vigueur de la version PE 010-4	1 ^{er} mars 2014

A. Introduction

A.1 Objet

Le présent guide a pour objet de fournir des directives concernant les Bonnes Pratiques de préparation de médicaments à usage humain.

A.2 Champ d'application

Si le Guide PIC/S PE 009 porte sur la fabrication industrielle de médicaments distribués, les conditions de base présentées dans le présent Guide s'appliquent à la préparation de médicaments réalisée normalement par des établissements de santé et destinés à être directement délivrés aux patients.

Au moment de sa publication, il reflétait l'état actuel de la technologie. Il est admis qu'il existe des méthodes acceptables autres que celles que décrit le présent Guide et qui permettent de respecter les principes qu'il expose. Le présent Guide n'est pas destiné à imposer quelque restriction que ce soit au développement de systèmes alternatifs, de concepts neufs ou de technologies nouvelles qui procurent un niveau d'Assurance Qualité au moins équivalent à ceux qu'il présente.

On se référera systématiquement à la législation nationale et aux politiques réglementaires édictées par les autorités compétentes concernées pour définir dans quelle mesure les dispositions exposées dans le présent document sont contraignantes. Le présent document est un document indépendant et doit être utilisé pour les inspections PIC/S.

A.3 Référence au Guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'industrie (GMP Guide for industry)

Le présent Guide est divisé en 9 chapitres principaux et suit donc la structure du GMP Guide for Industry (Document PIC/S PE 009). Le texte principal est complété par des Annexes qui s'ajoutent à la partie principale, et décrit les règles générales qu'il présente pour la préparation de types spécifiques de médicaments tels que les produits stériles (Annexe 1) et les liquides, crèmes et onguents non stériles (Annexe 2). La description des règles générales peut inclure la mise en exergue de points importants de la partie principale ainsi que l'ajout de directives plus spécifiques pour la situation spécifique que couvre l'Annexe.

B. Glossaire

De nombreuses définitions de ce glossaire sont identiques à celles du Guide PIC/S PE009 et sont incluses afin d'améliorer la lisibilité du texte.

1. Principe actif

Toute substance ou mélange de substances à laquelle est attribuée l'effet d'un médicament fini, ou qui agit en tant que tel.

2. Lot

Quantité définie de matériaux de base, de matériaux de conditionnement ou de produits traités en un seul processus ou une série de processus de manière à ce qu'il puisse être supposé homogène.

3. Numéro de lot

Combinaison distinctive de numéros, symboles et/ou lettres identifiant spécifiquement un lot.

4. Produit en vrac

Tout produit ayant parcouru l'ensemble des étapes du préparation, à l'exclusion du conditionnement final.

5. Calibrage

L'ensemble des opérations qui établissent, dans des conditions spécifiques, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou système de mesure, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs connues correspondantes d'une norme de référence.

6. Salle blanche

Zone définie avec un environnement contrôlé au niveau de la contamination microbienne et particulaire, construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, la génération et la rétention de contaminants dans la zone.

7. Procédure fermée

Procédure dans laquelle un produit pharmaceutique stérile est préparé en transférant des ingrédients ou solutions stériles dans un contenant scellé pré-stérilisé, soit directement soit à l'aide d'un dispositif de transfert stérile, sans exposer la solution à l'environnement extérieur.

8. Zone de travail contrôlée

Zone de travail fermée, et équipée de systèmes adéquats de préparation et de filtrage de l'air, construite et utilisée de façon à ramener à un niveau prédéfini l'introduction, la génération et la rétention de contaminants. Un environnement de travail contrôlé peut également être utilisé pour protéger l'environnement externe des matériaux que l'on y traite, p. ex. vaccins ou médicaments cytotoxiques.

9. Zone critique

La partie de la zone de travail contrôlée où les contenants sont ouverts et où le produit est exposé. La contamination microbienne et particulaire doit être ramenée à des niveaux correspondant à l'usage prévu.

10. Contamination croisée

Contamination d'un matériel ou produit par un autre matériel ou produit.

11. Rapport d'anomalie

Un rapport d'anomalie rend compte de toute anomalie par rapport aux procédures et à la documentation standard survenant durant le processus de préparation, ainsi que des mesures correctives qui s'ensuivent.

12. Préparation extemporanée

Produit dispensé immédiatement après préparation et qui n'est pas stocké.

13. Date de péremption

Fin de la période de conservation, sous forme non codée, après laquelle le médicament ne doit pas être utilisé. Aussi appelée date limite d'utilisation.

14. Produit fini

Produit médical ayant suivi toutes les étapes de production, y compris le conditionnement dans son contenant final.

15. Établissements de santé

Établissements fournissant des médicaments à leurs propres patients dans le respect de la législation nationale.

16. Produit intermédiaire

Matériel partiellement traité qui doit subir d'autres étapes de préparation.

17. Date d'utilisation

Fin de la période d'utilisation au cours de laquelle un produit médical peut être pris ou administré après l'ouverture du contenant, ou après le prélèvement d'une première dose du produit médical dans le contenant.

18. Conditionnement

Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini.

Note : Normalement, le remplissage stérile n'est pas considéré comme faisant partie du conditionnement, le produit en vrac étant le contenant primaire rempli mais non conditionné dans sa forme finale.

19. Matériel de conditionnement

Tout matériel employé pour le conditionnement d'un matériel de base, d'un produit intermédiaire ou fini, à l'exclusion de tout conditionnement externe utilisé pour le transport ou l'expédition. Le matériel de conditionnement sera primaire ou secondaire selon qu'il est destiné ou non à être en contact direct avec le produit.

20. Préparation

Toutes les opérations d'achat du matériel et des produits, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage, la délivrance de médicaments et les contrôles correspondants.

Note : La simple fourniture de médicaments conformément aux instructions autorisées et ne demandant pas de connaissances techniques pharmaceutiques, impliquant la préparation de médicaments pour administration immédiate (p. ex. dissolution d'une poudre pour utilisation immédiate conformément aux instructions de la notice d'emballage d'un produit autorisé) n'est normalement pas considérée comme préparation.

21. Préparation

La partie de la préparation d'un produit médical impliquant la forme galénique.

22. Production

Partie de la préparation. Elle inclut l'ensemble des processus et opérations de la préparation d'un médicament, depuis la réception du matériel jusqu'au stade de produit fini, en passant par la préparation et le conditionnement.

23. Superviseur de production

La personne responsable de la supervision doit se trouver dans le service où a lieu la production. Elle doit être au fait des activités et en mesure de veiller à ce que le processus se déroule de la manière prescrite.

24. Produits à utiliser immédiatement

Produits à administrer immédiatement après préparation, et ne subissant ni maintien ni stockage.

25. Isolateur pharmaceutique

Dispositif de confinement utilisant une technologie de barrière pour créer un espace de travail clos et contrôlé.

26. Qualification

Preuves systématiques et documentées basées sur les risques que les infrastructures, locaux ou équipements fonctionnent correctement, répondent au but poursuivi et fournissent réellement les résultats escomptés.

27. Quarantaine

Statut de matière première ou de conditionnement, de matériel et substances, ou produits intermédiaires, en vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces en attendant une décision quant à leur libération ou rejet.

28. Responsable de la libération

Personne qui libère les médicaments préparés. Il peut s'agir de la Personne responsable.

29. Personne responsable

Responsable ultime de tous les aspects de la préparation de médicaments, y compris leur libération. Cette personne doit disposer d'une formation et d'une expérience scientifiques et techniques suffisantes pour s'acquitter de cette tâche.

30. Évaluation du risque

Consiste à identifier les dangers ainsi qu'à analyser et à évaluer les risques liés à l'exposition à ces dangers. Les évaluations du risque qualité commencent par une description du problème, ou une question liée au risque, bien circonscrites. Une fois le risque en question bien circonscrit, un outil de maîtrise du risque approprié et les types d'informations requises pour remédier à la question du risque seront plus aisément identifiables. Pour définir plus clairement le ou les risques à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Qu'est-ce qui pourrait mal se passer ?
2. Quelle est la probabilité que cela se produise ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

31. Audit interne

Une évaluation réalisée sous la responsabilité de la même organisation en vue de contrôler la validité du système d'assurance qualité et la conformité par rapport au présent guide. Elle peut être réalisée par une ou plusieurs personnes compétentes désignées issues de l'organisation ou assistées par des spécialistes externes.

32. Spécifications

Voir chapitre 4.

33. Matière première

Substance utilisée pour la préparation d'un médicament, à l'exception du matériel de conditionnement.

34. Préparation à stocker

Produit préparé pour le stockage et disponible pour l'administration.

35. Dispositif de transfert

Dispositif fixe ou amovible permettant le transfert du matériel dans et hors d'un contenant ou d'un isolateur pharmaceutique sans l'exposer à l'environnement externe.

36. Validation

Preuves basées sur le risque, systématiques, conformes aux BPF et documentées qu'un processus donné donne lieu, de manière reproductible, aux résultats requis.

37. Session de travail

Période donnée au cours de laquelle les preuves disponibles indiquent que les conditions de travail adéquates sont maintenues.

1. Système d'assurance qualité

1.1 Principes

En vue de protéger la santé publique, les médicaments doivent être de haute qualité, sûrs et efficaces. Ils doivent être préparés de manière à correspondre au but qu'ils servent, et à ce que leur qualité corresponde systématiquement aux conditions définies. Pour parvenir à cet objectif de manière fiable, il est nécessaire d'appliquer un système d'assurance qualité de conception exhaustive et d'implémentation correcte incluant les Pratiques de bonne préparation telles que décrites dans ce guide. Le système d'assurance qualité doit être documenté et son efficacité doit être contrôlée.

1.2 Assurance qualité

1. L'assurance qualité représente la somme des dispositions organisées prises dans le but de veiller à ce que les médicaments présentent la qualité requise pour les fins auxquelles ils sont destinés. Son efficacité et son adéquation doivent être évaluées régulièrement.

2. L'assurance qualité garantit que :

- a. Les médicaments sont conçus et préparés conformément à l'état actuel des connaissances.
- b. Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et mises en œuvre dans le respect des Bonnes pratiques de préparation.
- c. Les médicaments ne sont administrés que s'ils ont été correctement préparés, vérifiés et conservés conformément aux procédures définies, et libérés par une personne avec les compétences requises (p. ex. Personne responsable ou Responsable de la libération).
- d. Les mesures adéquates ont été prises pour veiller à ce que les médicaments soient libérés stockés et manipulés de manière à en garantir la qualité tout au long de leur période de conservation et jusqu'à la date d'utilisation.
- e. Les systèmes de documentation sont appliqués et tenus à jour.

1.3 Pratique de bonne préparation pour les médicaments

1. La Pratique de bonne préparation est la partie du système d'assurance qualité qui veille à ce que les produits soient systématiquement préparés selon les normes de qualité adéquates.

2. Afin de préparer des médicaments de qualité constante, les conditions de base suivantes doivent être respectées :

- a. Le personnel doit être qualifié et formé conformément à sa fonction. Les responsabilités et compétences doivent être clairement établies.

- b. Les locaux et l'équipement doivent répondre aux fins auxquelles ils sont destinés.
- c. Tous les processus d'assurance qualité doivent être évalués quant à leur adéquation et décrits par des instructions et procédures adéquates.
- d. Les processus liés à la préparation de médicaments doivent être suivis conformément aux principes de la Pratique de bonne préparation tels que décrits dans le présent Guide. Les registres doivent démontrer que toutes les étapes nécessaires ont été suivies. La documentation doit permettre de retracer exhaustivement l'historique d'un médicament.
- e. La qualité des produits préparés doit être évaluée. L'évaluation doit être documentée, et inclura généralement :
 - un compte rendu de la documentation préparatoire ;
 - une comparaison des résultats des tests, des résultats environnementaux et des spécifications si nécessaire ;
 - une évaluation de toute éventuelle anomalie.
- f. Les médicaments ne sont libérés qu'après qu'une personne avec les compétences requises (p. ex. Personne responsable ou Responsable de la libération) ait certifié qu'ils respectent toutes les conditions spécifiées.
- g. Les médicaments, les matières premières et le matériel d'emballage doivent être manipulés et stockés de manière à garantir leur qualité pendant leur durée de conservation. Les réclamations relatives aux produits sont évaluées, la cause des défauts de qualité doit faire l'objet d'une enquête, les mesures adéquates doivent être prises pour éviter toute préparation incorrecte, et les précautions visant à éviter une récurrence des défauts doivent avoir été prises.

1.4 Contrôle qualité

Le contrôle qualité est la partie de la Pratique de bonne préparation portant sur l'échantillonnage, les spécifications et les tests ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération qui veille à ce que les tests nécessaires et pertinents soient effectivement réalisés, et à ce que les matières premières et d'emballage ainsi que les produits intermédiaires et finis ne soient libérés que si leurs qualités correspondent aux conditions prescrites.

2. Personnel

2.1 Principes

L'établissement et la maintenance d'un système d'assurance qualité et la préparation correcte de médicaments reposent sur le personnel. Par conséquent, celui-ci doit être suffisamment nombreux et compétent pour accomplir toutes les tâches. Les responsabilités individuelles doivent être documentées et bien comprises par les individus. L'ensemble du personnel doit avoir conscience des principes de Pratique de bonne préparation et du système d'assurance qualité. Le personnel doit bénéficier d'une formation initiale et continuée qui doit également inclure les instructions requises en matière d'hygiène.

2.2 Conditions générales

1. La Personne responsable est responsable de la qualité des médicaments préparés et du respect de ces directives. Des tâches spécifiques peuvent être déléguées à des personnes aux compétences adéquates (p. ex. Responsable de la libération, Superviseur de production). Un suppléant doit être désigné en l'absence de la Personne responsable.
2. L'établissement qui effectue la préparation doit disposer d'une quantité adéquate de personnel compétent de manière à assurer un contrôle exhaustif et approprié de l'achat, du stockage, de la production, du contrôle et de la libération de produits pharmaceutiques.
3. Le degré de compétence du personnel dépendra des tâches et exigences des activités que poursuit l'organisation.
4. L'établissement qui effectue la préparation doit disposer d'un organigramme présentant la structure de l'organisation.
5. Les tâches et responsabilités de tout le personnel, y compris les éventuels suppléants, doivent être consignées dans une description de fonction.

2.3 Formation et formation continuée

1. Les nouveaux membres du personnel bénéficieront d'une formation dans tous les domaines nécessaires à l'accomplissement de leurs tâches, dès l'embauche et sur base continuée.
2. La formation continuée du personnel doit être fournie et documentée ; elle peut être interne ou externe.

2.4 Hygiène

1. Des consignes relatives au comportement en matière d'hygiène et de tenue de travail adéquate du personnel doivent être disponibles. Le personnel doit bénéficier d'une formation en ce sens. La tenue de travail doit être adaptée aux activités à effectuer.
2. Le risque de contamination du produit par le personnel doit être minimisé au moyen des méthodes adéquates. Le personnel doit signaler au Superviseur de production toute maladie infectieuse et lésion ouverte sur la surface exposée du corps. Le Superviseur de production décide de la capacité de la personne concernée à poursuivre des activités liées à la préparation, ou des mesures de protection spécifiques à prendre pour éviter toute contamination du produit. Si aucune protection adéquate n'est possible, la personne ne doit pas être autorisée à participer aux activités de préparation.
3. L'absence de tout risque de contamination, qu'il provienne de membres du personnel ou de produits, doit être garantie. Manger, boire ou fumer dans la zone de préparation est proscrit.
4. Les précautions adéquates doivent être prises pour empêcher toute

contamination du produit par contact avec l'opérateur. Des mesures de protection supplémentaires (p. ex. désinfection des mains, port de gants, etc.) doivent être prises pour les médicaments présentant un risque accru de contamination microbiologique.

3. Locaux et équipements

3.1 Principes

Les locaux et équipements doivent convenir aux activités prévues et ne présenter aucun danger pour la qualité du produit.

3.2 Conditions générales

1. Les locaux et l'équipement doivent être conçus, construits, utilisés, entretenus et mis à niveau de manière appropriée pour garantir qu'ils se prêtent aux activités prévues, et à minimiser le risque d'erreurs. La capacité doit être suffisante pour permettre un flux de travail logique et une séparation adéquate des activités.
2. En vue de réduire le risque de contamination, par exemple par contamination croisée ou accumulation de poussière ou de saleté, des locaux et des équipements de conception adéquate ainsi que des techniques de travail prudentes et adéquates doivent être utilisées. La conception doit permettre un nettoyage approfondi. Le prélèvement d'échantillons ou le nettoyage d'équipements feront l'objet d'un soin particulier ; le cas échéant, une décontamination sera effectuée après réparation ou entretien.
3. Des mesures adéquates doivent être prises pour empêcher toute pénétration d'insectes et autres animaux (lutte antiparasitaire).
4. Les activités de lavage et de nettoyage proprement dites ne peuvent constituer une source de contamination.
5. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent être accessibles qu'au personnel autorisé.
6. Les conditions environnementales (température, humidité, lumière) durant la production, le contrôle de qualité et le stockage (y compris le stockage froid) doivent être définies, suivies et, au besoin, contrôlées. Les résultats du suivi doivent être documentés, évalués et conservés. Des mesures correctives doivent être prises si les conditions sortent des limites définies.
7. Toutes les zones doivent être propres, rangées et bien éclairées.

3.3 Zones de production

1. Les zones de production autorisent une séparation adéquate des autres activités.

2. Une séparation des zones pour formes galéniques spécifiques (p. ex. installations de production sèches et humides) doit être prise en considération. S'il n'est pas possible de séparer les zones pour formes galéniques spécifiques, une évaluation du risque documentée doit avoir lieu et les mesures adéquates doivent être prises avant que les diverses formes galéniques ne soient traitées simultanément.

3. Des locaux spécifiques doivent être prévus pour les produits dangereux, p. ex. agents cytostatiques, pénicillines, agents biologiques, produits radiopharmaceutiques, produits sanguins. Dans des cas exceptionnels, le principe de « campaign working » peut être acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que les évaluations de risque requises aient eu lieu.

4. Le matériel et les produits doivent être stockés et manipulés de manière à minimiser tout risque de mélanges de différents produits ou de leurs ingrédients, à éviter la contamination croisée et à réduire le risque d'oubli ou de mauvaise exécution d'une étape de la préparation.

5. Les zones de pesage et d'échantillonnage doivent être suffisamment séparées des autres zones de préparation pour éviter toute contamination croisée.

3.4 Zones de stockage

1. Les zones de stockage doivent présenter une capacité suffisante pour permettre le stockage des diverses catégories de matériel et de produits. Exemple de catégories : matière première et de conditionnement, produits intermédiaires et finis, produits en quarantaine, produits libérés, rejetés, retournés ou rappelés.

2. Les matières premières et de conditionnement doit normalement être stocké hors des zones de préparation, sauf séparation adéquate.

3. Le matériel et les produits en quarantaine, rejetés, retournés ou rappelés doivent être stockés dans des zones séparées et être marqués clairement comme tels.

4. Les conditions de stockage (p. ex. température, humidité relative) requises pour ne pas affecter le matériel ou la qualité du produit doivent être stipulées et suivies. Le contrôle doit permettre de maintenir tous les éléments de la zone de stockage concernée dans les conditions stipulées. Les zones de stockage doivent être munies d'enregistreurs ou autres dispositifs de suivi qui indiqueront une éventuelle rupture des conditions stipulées, de manière à permettre l'évaluation des situations ne répondant pas aux spécifications et la prise des mesures adéquates.

3.5 Zones de contrôle qualité

Normalement, les activités de contrôle qualité doivent se dérouler dans une zone spécifique. Si ce n'est pas possible, des mesures doivent être prises pour éviter les erreurs et la contamination.

3.6 Zones auxiliaires

1. Les locaux destinés au repos et au rafraîchissement doivent être séparés des autres zones.
2. Les sanitaires et installations permettant de se changer ou de se laver doivent être facilement accessibles et être suffisants par rapport au nombre d'utilisateurs. Les sanitaires ne peuvent pas être directement accessibles à partir des zones de production et de stockage.

3.7 Équipement

1. L'équipement de préparation doit être conçu, situé et entretenu de manière à répondre aux fins auxquelles il est destiné.
2. De par sa construction, l'équipement doit se prêter à un nettoyage aisé et approfondi. Il doit être stocké dans un endroit propre et sec.
3. Les équipements de mesure, de pesage et de contrôle doivent offrir la précision requise : ils doivent être calibrés avec contrôle de leur bon fonctionnement, et recalibrés aux intervalles adéquats.
4. Les équipements défectueux doivent être retirés des zones de production et de contrôle qualité, ou à tout le moins être clairement étiquetés comme étant hors d'usage.

4. Documentation

4.1 Principes

Une bonne documentation sur papier ou sous format électronique constitue un élément essentiel du système d'assurance qualité. Une documentation intelligible et rédigée clairement évite les erreurs liées à la communication orale et permet la traçabilité d'un produit médical préparé.

4.2 Conditions générales

1. Les données relatives à la qualité, en ce compris les évaluations de risque, doivent être documentées.
2. Le terme documentation inclut plus particulièrement :
 - a. **Spécifications**
Des spécifications portant l'autorisation adéquate et datées doivent accompagner les matières premières, le matériel de conditionnement et les produits finis ; le cas échéant, elles doivent aussi accompagner les produits intermédiaires ou en vrac.

b. Instructions spécifiques au produit

Des instructions relatives au préparation, au conditionnement, au contrôle qualité et à la libération doivent être disponibles pour décrire la composition, en précisant tous les matériaux de base et autres utilisés, et en détaillant toutes les opérations de préparation et de conditionnement ainsi que les tests de contrôle qualité et la libération.

c. Registres

Documents relatifs au préparation, au conditionnement et au contrôle qualité enregistrant les éléments liés à la qualité de l'historique d'un médicament au cours de sa préparation.

d. Procédures générales et documentation complémentaire

Instructions relatives aux opérations standardisées et autres preuves documentant l'historique et la qualité d'un médicament. Exemples : description de la réception des marchandises, échantillonnage, échantillons de référence des produits préparés, tests, libération, rejet, calibrage, nettoyage, désinfection, activités d'hygiène, formation du personnel et utilisation de l'équipement.

3. Toutes les spécifications, directives et procédures doivent être approuvées, signées et datées par la Personne responsable ou une personne désignée par ses soins.

4. Tous les documents écrits doivent être intelligibles, clairs, exempts d'ambiguïté et à jour. Les registres électroniques doivent faire l'objet d'une protection adéquate contre les modifications non autorisées et les pertes de données. La lisibilité des données stockées sous format électronique doit être garantie pendant toute la période de conservation.

5. L'intégralité de ces documents doit garantir la traçabilité complète du processus de préparation d'un produit médical.

6. Toute modification apportée à un document doit être signée et datée. La modification doit permettre de lire l'information originale. La raison de la modification doit être évidente. Des mesures équivalentes doivent être appliquées aux registres électroniques.

7. Les registres doivent être conservés pendant une période suffisante pour répondre aux conditions imposées par la législation nationale. Dans tous les cas, ils doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du produit fini concerné. Les procédures et instructions de préparation (y compris les prescriptions) doivent être conservées pendant au moins cinq ans après leur utilisation.

4.3. Documentation pour produits à préparation extemporanée

1. Pour les produits à préparation extemporanée, les conditions minimales consistent à préciser le nom, le dosage et la date d'expiration. Les matières premières approuvées doivent être utilisées et la documentation adéquate doit être

disponible.

2. La prescription peut porter sur les instructions de préparation et de conditionnement. Si aucune instruction spécifique n'est disponible, une instruction générale pour chaque type de préparation doit être disponible, p. ex. préparation de gélules, onguents etc.

3. Un enregistrement montrant les étapes clés du préparation et du conditionnement, y compris le nom de la personne responsable de chaque étape, doit être conservé. Il doit se conformer au chapitre 4.4.3 si d'application.

4.4 Documentation destinée aux produits préparés régulièrement ou pour stockage

1. Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application du présent Guide, il n'existe normalement pas de fichier d'enregistrement approuvé par les autorités réglementaires. De ce fait, une documentation spécifique au produit (un fichier produit) doit être conservée si les produits font l'objet d'une préparation extemporanée de manière plus fréquente ou pour stockage. Elle inclut les spécifications, les directives et les enregistrements.

2. En vue d'établir des spécifications, instructions et procédures spécifiques au produit, une évaluation pharmaceutique des arguments thérapeutiques, des données de sécurité, de la toxicité, des aspects biopharmaceutiques, de la stabilité et de la conception du produit devra avoir lieu avant la préparation.

3. Le dossier du produit inclura également une évaluation du produit (p. ex. données de testing QC, données de stabilité, données de validation) dès lors qu'un produit est utilisé à plusieurs reprises ou sur de plus longues durées.

4.4.1 Spécifications

1. Les spécifications (par exemple les références à la pharmacopée) doivent être disponibles pour les matières premières et de conditionnement ainsi que pour les produits intermédiaires ou finis.

2. Les spécifications pour les matières premières et, le cas échéant, le matériel de conditionnement doivent inclure :

- a. Nom (y compris référence à la pharmacopée le cas échéant)
- b. Description
- c. Procédures d'échantillonnage et de test avec références
- d. Conditions qualitatives et quantitatives avec les marges d'acceptation
- e. Le cas échéant, exigences en matière de stockage et de précautions.
- f. Durée d'utilisation

3. Les spécifications pour les produits intermédiaires ou finis doivent inclure :

- a. Nom
- b. Description de la forme galénique et du dosage
- c. Formule

- d. Caractéristiques du conditionnement
- e. Instruction pour l'échantillonnage et le testing, ou une référence aux procédures
- f. Conditions qualitatives et quantitatives, avec marges de tolérance
- g. Conditions de stockage, exigences microbiologiques et précautions de manipulation particulières le cas échéant.
- h. Durée d'utilisation

4.4.2 Instructions

Instructions de préparation

1. Les instructions de préparation doivent inclure :
 - a. Nom du produit
 - b. Description de la forme galénique et du dosage
 - c. Taille des lots
 - d. Type et quantité de tous les matériaux de départ à utiliser
 - e. Rendement attendu du produit intermédiaire ou fini
 - f. Instructions détaillées quant aux étapes de préparation
 - g. Instructions pour les contrôles intra-processus, avec marges de tolérance
 - h. Conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions le cas échéant.

Instructions de conditionnement

2. Les instructions de conditionnement doivent inclure :
 - a. Nom du produit
 - b. Forme galénique et dosage
 - c. Taille de l'emballage
 - d. Texte de l'étiquetage ou étiquette maîtresse
 - e. Liste de tout le matériel d'emballage nécessaire y compris type, spécification, taille et quantité
 - f. Instructions détaillées quant aux étapes de conditionnement
 - g. Instructions pour les contrôles intraprocessus, avec marges de tolérance
 - h. Conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions le cas échéant.

4.4.3 Registres

Registres de préparation et de conditionnement

1. Les registres de préparation et de conditionnement doivent inclure :
 - a. Des informations qualitatives et quantitatives de tout matériel utilisé, tels que numéro de lot du matériel utilisé ou autres références, pour permettre la traçabilité vers d'autres documents de qualité concernés (p. ex. produit, numéro d'analyse, numéro de certificat)
 - b. Identification du produit (y compris numéro de lot et formule de

- c. préparation) et date de préparation
- c. Informations relatives à toutes les opérations et observations, telles que documentation du nettoyage, vide de ligne, pesage, rendements des étapes intermédiaires, relevés et calculs ou encore échantillonnage.
- d. Enregistrements des contrôles spécifiques au lot en cours de préparation et des résultats obtenus
- e. Initiales ou signature des opérateurs responsables des étapes du préparation et contrôles importants.
- f. Toute anomalie par rapport aux directives de préparation approuvées.
- g. Rendement du produit fini
- h. Un spécimen de l'étiquette utilisée
- i. Réconciliation des étiquettes
- j. Le cas échéant, nom du patient ou identification

2. L'enregistrement du préparation doit faire l'objet d'une évaluation et d'une approbation finales par la Personne responsable ou le Responsable de la libération, qui datent et signent.

Enregistrements relatifs au contrôle qualité

3. Les enregistrements relatifs au contrôle qualité incluent :
- a. Nom du produit
 - b. Forme galénique et dosage
 - c. Numéro de lot
 - d. Préparateur ou fournisseur
 - e. Méthode de testing; toute anomalie par rapport à la méthode doit être justifiée
 - f. Résultats du testing; le cas échéant, le certificat d'analyse du préparateur ou du fournisseur, y compris la date du test
 - g. Date d'expiration du matériel de départ
 - h. Date du test
 - i. Initiales de la personne effectuant le test.
 - j. Décision de libération ou de rejet y compris les initiales de la Personne responsable ou du Responsable de la libération.

4.5 Procédures générales et documentation complémentaire

1. Des procédures écrites doivent être disponibles en particulier pour :
- a. Réception, échantillonnage et délivrance des matériaux de départ et de conditionnement
 - b. Libération et rejet des produits intermédiaires et finis, y compris libération d'urgence
 - c. Rappels de produits finis
 - d. Calibrage et qualification des équipements (p. ex. autoclaves,

thermostérilisateur à sec, thermomètres, balances, équipements destinés à définir le point de fusion)

- e. Validation des processus
- f. Nettoyage, désinfection et entretien des équipements (p. ex. équipement de déminéralisation de l'eau, équipement de distillation, réfrigérateur) et infrastructures
- g. Formation du personnel (notamment par rapport à la mise en œuvre des mesures d'hygiène)
- h. Utilisation de l'équipement le cas échéant
- i. Procédures de suivi, y compris tendance
- j. Procédures portant sur les mesures à prendre en cas d'anomalies et de plaintes
- k. Audits internes

2. La réalisation de ces activités doit être consignée, p. ex. dans la documentation des lots, sur un formulaire spécifique ou dans un registre.

5. Production

5.1 Principes

Les opérations relatives à la production doivent garantir la qualité requise et être effectuées et supervisées par du personnel compétent.

5.2 Conditions générales

1. La production doit être confiée à du personnel formé à cet effet.
2. Les matières premières doivent avoir été approuvées avant utilisation. L'identité, le poids et le volume de tout matériel de départ doivent faire l'objet d'un contrôle indépendant par une seconde personne ou par un système informatique validé (p. ex. codes-barres)
3. Hormis pour les préparations destinées à des patients individuels, la production doit découler d'un ordre écrit détaillant tous les processus concernés.
4. Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter les mélanges doivent être prises.
5. Les étapes du processus qui ont été exécutées doivent être consignées.
6. Les équipements et le matériel utilisés pour toutes les opérations doivent correspondre à l'usage prévu.
7. Les produits et le matériel doivent être protégés contre toute contamination microbienne ou autre durant toutes les étapes de la préparation.
8. Tous les produits doivent être identifiés à tout moment durant la préparation. Les étiquettes ou indications figurant sur les conteneurs et équipements doivent être

claires et sans ambiguïté.

9. Le statut opérationnel des salles et équipements (p. ex. nettoyé, en cours d'utilisation) doit être clair à tout moment durant la préparation.

5.3 Prévention de la contamination croisée

Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter la contamination croisée doivent être prises.

5.4 Évaluation du risque produit et démonstration du caractère approprié

1. Le potentiel de risque de dommages pour la santé en cas d'erreurs (p. ex. défauts de qualité) varie selon les types de produits et doit donc être évalué et documenté par une personne disposant des compétences appropriées. Le potentiel de risque est principalement influencé par :

a) La probabilité qu'une erreur survienne.

Exemples de facteurs de risque associés :

- Faible concentration d'un ingrédient actif non dissous (risque de dosage incorrect par non-homogénéité)
- Probabilité élevée de croissance microbienne (risque de croissance microbienne)
- Périodes de stockage ou d'utilisation prolongées (risque de dégradation chimique ou de croissance microbiologique)
- Type d'installation où un produit est préparé (risque de contamination en cas d'environnement de travail non contrôlé)
- Mauvaise technique de travail (risque de mélanges ou de contamination)

b) La probabilité de détection d'une éventuelle erreur.

Exemples de facteurs de risque associés :

- Absence de mécanismes de contrôle, p. ex. suivi, dans le processus et les contrôles finaux (risque de non-détection d'erreurs ou de défauts)

c) Les conséquences d'une éventuelle erreur (risque pour la santé).

Exemples de facteurs de risque associés :

- Échelle d'activité (risque d'affecter un nombre plus important de patients suite à un usage élargi)
- Type de produit préparé et voie d'administration, p. ex. préparations stériles pour application intraveineuse (risque dû aux conséquences systémiques des contaminations microbiologiques)

Pour plus d'informations concernant le déroulement des évaluations de risque, voir Directive ICH Q9 (Gestion du risque qualité).

2. Les mesures nécessaires pour remédier de façon appropriée au potentiel de

risque identifié et garantir la qualité requise doivent être prises.

3. Le besoin de démontrer le caractère approprié des mesures prises dépend du potentiel de risque identifié et doit être évalué.

4. Si une démonstration du caractère approprié est estimée nécessaire, les qualifications et validations correspondantes doivent être effectuées. Les principes de qualification et de validation sont décrits dans l'Annexe 15 du document PIC/S PE 009. Si le même processus est appliqué à une série de produits (p. ex. répartition aseptique de préparations individuelles comparables), l'approche de validation peut considérer la performance d'une seule analyse du pire cas hypothétique prenant en ligne de compte les critères pertinents pour tous les produits concernés. Cette pratique porte le nom de « *bracketing* ».

5. L'influence des modifications des installations, locaux et équipements qualifiés, l'influence des modifications de la composition ou de la qualité du matériel de départ et l'influence des modifications des processus validés sur la qualité doit être évaluée par une personne disposant des compétences adéquates par rapport à la nécessité et à l'ampleur d'une requalification ou d'une nouvelle validation avant tout changement.

6. Le caractère approprié des validations existantes doit être vérifié à intervalles adéquats conformément à une procédure préétablie. Si la validation n'est plus acceptable, suite par exemple à une série de petits changements qui, pris individuellement, n'étaient pas considérés comme pertinents mais le deviennent une fois combinés, le processus doit faire l'objet d'une nouvelle validation.

5.5 Matière première

1. Les matières premières utilisées pour la préparation de médicaments doivent être conformes aux spécifications correspondantes.

2. Les matières premières doivent être stockées dans les contenants d'origine. En cas de transfert dans d'autres contenants, ceux-ci doivent être propres et porter une étiquette reprenant toutes les informations spécifique au lot. À cet égard, la qualité doit être garantie pendant toute la période d'utilisation. Il est interdit de mélanger plusieurs lots.

3. La date de la première ouverture doit être mentionnée pour les matières premières dont la date d'utilisation est peu éloignée.

4. Les matières premières périmées ou obsolètes doivent être détruites, et leur élimination enregistrée.

5.6 Opérations de préparation

1. Avant le début de toute opération de préparation, il est important de vérifier (et de documenter) que la zone de travail et l'équipement sont propres et exempts de toute matière première ainsi que de produits ne convenant pas à l'opération en cours, et que tout l'équipement fonctionne correctement. Les problèmes potentiels doivent être signalés au personnel clé.

2. Les produits intermédiaires doivent être stockés dans des conditions adéquates et étiquetés sans confusion possible.

3. Le matériel superflu pour la production doit normalement être détruit. Il ne doit retourner en stock qu'après vérification minutieuse. Des registres doivent être tenus.

5.7 Matériel de conditionnement

1. Le matériel de conditionnement ne peut être utilisé que s'il convient à cette fin particulière. Plus spécifiquement, il ne doit y avoir aucun risque que des médicaments soient affectés par des contenants ou des dispositifs de fermeture. Le cas échéant, le matériel de conditionnement utilisé doit permettre un préparation antimicrobien et offrir une protection suffisante contre les influences externes et une éventuelle contamination.

2. Les étiquettes doivent respecter la législation nationale et, normalement, inclure les informations suivantes :

- a. Nom du produit
- b. Forme galénique
- c. Ingrédient(s) pharmaceutique(s) actif(s) et dosage
- d. Contenu (dosage, p. ex. grammes, nombres de comprimés etc.).
- e. Numéro de lot
- f. Date d'expiration et, si nécessaire, date d'application
- g. Préparateur

3. Le matériel de conditionnement périmé ou obsolète doit être détruit, et son élimination enregistrée.

5.8 Opérations de conditionnement

1. Les contenants doivent être propres avant utilisation.

2. Pour exclure les mélanges ou les erreurs d'étiquetage, l'étiquetage doit suivre immédiatement le remplissage et la fermeture. À défaut, des mesures de sécurité adéquates doivent être prises.

5.9 Matériel et produits rejetés, récupérés et retournés

1. Le matériel et les produits rejetés doivent être marqués en tant que tels et stockés dans des zones séparées

2. Le retraitement et la récupération de produits non conformes doivent rester exceptionnels et faire l'objet d'une autorisation de la Personne responsable. Ils doivent respecter des procédures opérationnelles écrites et être consignés. Une évaluation du risque doit être effectuée; elle inclura les conséquences possibles pour la qualité et la date d'expiration du produit, ainsi que la demande de tests supplémentaires.

3. La Personne responsable ou le Responsable de la libération doit décider de libérer ou non les produits retraités ou récupérés après évaluation de la documentation pertinente (et les résultats des tests complémentaires).

4. Les produits dispensés qui ont été retournés et avaient quitté le contrôle de l'établissement de préparation doivent être détruits sauf s'il n'y a aucun doute quant au fait que leur qualité est satisfaisante. Ils ne peuvent exceptionnellement être pris en considération pour retraitement ou recouvrement qu'après avoir été soumis à une évaluation critique sous la responsabilité de la Personne responsable ou du Responsable de la libération dans le respect d'une procédure écrite. Si le moindre doute s'élève quant à la qualité du produit, il ne devra pas être considéré comme apte à la ré-émission ou à la réutilisation. Toute mesure prise doit être dûment consignée.

6. Contrôle qualité

6.1 Principes

1. Le contrôle qualité veille à ce que toutes les exigences relatives à la qualité soient respectées.

2. Il permet plus spécifiquement de garantir que les tests requis sont effectués et que les produits ne sont délivrés que s'ils sont conformes aux conditions de qualité.

3. La portée des tests de contrôle qualité doit tenir compte des informations relatives à la stabilité et aux propriétés physiques, et se baser sur une évaluation du risque (cf. chapitre 5.4).

4. Le contrôle qualité et les activités de libération doivent être indépendantes des activités de préparation.

6.2 Conditions générales

1. L'équipement de test doit être approprié pour l'usage auquel il est destiné.

2. Toutes les opérations doivent avoir lieu dans le respect des procédures définies, et être consignées.

3. Les enregistrements des tests doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du matériel de départ ou du produit fini, selon celle qui est la plus longue.

6.3 Échantillonnage

1. Les échantillons prélevés pour analyse doivent être représentatifs du matériel testé.

2. Lorsque les produits finis sont soumis à des contrôles analytiques, une

quantité appropriée d'échantillons de référence analytiques doivent être conservés pendant une période adéquate après la date d'expiration.

6.4 Testing

Tests du matériel brut

1. Les exigences et les tests de qualité doivent être conformes à la pharmacopée applicable. Si la pharmacopée n'inclut pas de monographie adéquate, d'autres pharmacopées peuvent s'appliquer. À défaut, des formulaires ou normes professionnelles qui pourraient avoir été reconnus par l'autorité compétente doivent être utilisés. Si aucune norme officiellement reconnue n'existe, une norme doit être définie sur la base des enquêtes locales ou de la littérature spécialisée. Dans ce dernier cas, la méthode doit être validée.

2. L'évaluation du risque pour déterminer le testing du matériel brut doit tenir compte du fait qu'il est particulièrement important de confirmer l'identité du contenu de chaque contenant. Dans tous les cas, l'étiquette et l'inviolabilité de chaque contenant doivent être vérifiées. Les certificats de lots ne serviront de référence que si la fiabilité du fabricant ou du fournisseur émettant le certificat a été vérifiée.

3. Les produits finis libérés utilisés comme matière première ne sont, normalement, pas testés.

Tests des produits finis

4. L'évaluation du risque visant à déterminer le testing des produits finis doit tout particulièrement tenir compte des propriétés du produit, de son utilisation ainsi que des risques associés à sa préparation.

5. Normalement, aucun test de contrôle qualité n'est effectué pour les produits à préparation extemporanée.

Réactifs de laboratoire utilisés pour les tests

6. Les réactifs de laboratoire préparés pour stockage doivent comporter la date de préparation et la date d'expiration.

6.5 Libération

1. La Personne responsable porte la responsabilité ultime de la qualité des médicaments préparés et libérés. La libération proprement dite peut être déléguée à une autre personne avec la compétence adéquate (p. ex. le Responsable de la libération).

2. La libération du produit doit inclure la vérification que les médicaments respectent les spécifications en vigueur et qu'ils ont été préparés conformément aux procédures en vigueur ainsi qu'aux principes des Bonnes pratiques de préparation décrites dans le présent Guide.

7. Travaux externalisés

7.1 Principes

1. En fonction de la situation locale et de la législation nationale, le travail externalisé par un établissement de soins peut inclure des activités directement liées à la préparation telles que la préparation, le conditionnement ou le contrôle qualité, mais aussi les services qui, sans être directement liés à la préparation, sont susceptibles d'exercer une influence significative sur la qualité des produits préparés ou sur les résultats d'un contrôle qualité. Ces services, qui sont souvent externalisés à un autre département ou une autre organisation, peuvent inclure :

- a. entretien du système de préparation de l'air, des systèmes hydrauliques ou autres systèmes utilitaires
- b. entretien d'équipements clés tels qu'isolateurs, hottes à flux laminaire, stérilisateur, balances
- c. stérilisation de composants et de consommables tels que serpillières, tenues de travail, poubelles
- d. services de contrôle de l'environnement
- e. fourniture de consommables microbiologiques (p. ex. boîtes indicatrices)
- f. préparation des déchets
- g. lutte antiparasitaire.

2. Tout travail susceptible d'affecter la qualité des produits préparés et externalisé à un tiers doit faire l'objet d'une convention technique écrite.

3. En cas d'urgence, un médicament à préparation extemporanée peut être obtenu sans convention écrite. Ce fait doit toutefois rester exceptionnel.

7.2 Conditions générales

1. Un (contrat de) « service level agreement » doit préciser les détails du travail à effectuer, la spécification à laquelle il doit correspondre ainsi que les responsabilités de chaque partie.

2. Le contrat doit être autorisé et signé par la partie qui accepte (c.à.d.. le tiers contractant) et par la Personne responsable ou le donneur d'ordre.

7.3 Donneur d'ordre

1. Dans le contrat, le donneur d'ordre doit préciser exactement le niveau de service requis et pour quelle spécification.

2. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le receveur d'ordre est compétent et, si nécessaire, autorisée à fournir le service de manière fructueuse. La mesure dans laquelle les parties qui acceptent sont auditées doit être définie sur la base de l'évaluation du risque. L'évaluation du risque doit inclure les preuves existantes que

le receveur d'ordre respecte le contrat ainsi que les exigences légales (p. ex. Bonnes pratiques de préparation). Les audits du receveur d'ordre doivent être effectués par la Personne responsable ou quelqu'un qu'elle désigne.

3. Tout compte rendu produit par le receveur d'ordre et résumant les résultats ou le travail effectué doit faire l'objet d'une révision et d'une acceptation formelle par le donneur d'ordre quant à sa conformité avec la spécification requise. Cette révision et cette acceptation formelle doivent être détaillées dans les procédures du système de qualité, et les procédures doivent mentionner qui est autorisé à réviser et à accepter ces comptes rendus.

7.4 Receveur d'ordre

1. Tout travail doit être effectué dans le respect du contrat.

2. Tout service ou résultat non conforme à la spécification requise doit être signalé à la Personne responsable du donneur d'ordre.

3. Le receveur d'ordre ne peut déléguer à un autre tiers une quelconque partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'évaluation préalable de la part du donneur d'ordre et son approbation des dispositions prises. Les dispositions prises entre le receveur d'ordre et un tiers doivent garantir que la préparation et les informations critiques sont à disposition de la même manière qu'entre le donneur d'ordre initial et le receveur d'ordre.

8. Réclamations et rappels de produits

8.1 Principes

Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes de problèmes de qualité doivent faire l'objet d'un examen attentif répondant à une procédure écrite. Une procédure adéquate doit être développée afin de pouvoir rappeler rapidement et efficacement les produits finis présentant des défauts graves.

8.2 Problèmes de qualité

1. Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes indiquant des problèmes de qualité doivent faire l'objet d'une enquête. Les mesures adéquates doivent être mises en œuvre pour veiller à des mesures correctives efficaces. La source et le contenu des défauts, des mesures correctives prises et des tests effectués doivent être documentés par écrit et joints au dossier de préparation.

2. Lorsqu'un défaut d'un produit est signalé, il convient de vérifier si d'autres produits pourraient être touchés et d'interrompre l'approvisionnement jusqu'à ce que le problème ait fait l'objet d'une enquête exhaustive.

8.3 Rappels

1. Si des défauts sont potentiellement nocifs pour la santé, un rappel de produit

sera entrepris immédiatement et l'autorité compétente sera informée sans délai.

2. Une procédure écrite de rappel devra être instaurée.
3. Les produits rejetés doivent être marqués en tant que tels et stockés dans des zones séparées. Il est nécessaire de garantir qu'ils ne puissent être fournis par erreur.
4. Les progrès du rappel doivent être consignés. Un rapport final doit être émis, y compris la réconciliation entre les quantités délivrées et recouvrées. Il sera conservé pendant cinq ans si les réglementations nationales ne requièrent pas d'autre durée.

9. Audit interne

9.1 Principes

1. Le système d'assurance qualité, y compris les questions de personnel, les locaux, l'équipement, la documentation, le contrôle qualité, la distribution des médicaments, les dispositions permettant de traiter les plaintes et le travail externalisé doit être examiné à intervalles réguliers afin de vérifier sa conformité avec les principes de Pratique de bonne préparation décrits dans le présent Guide.
 2. Un programme d'audit interne doit être instauré; il doit tenir compte du type et de la complexité des opérations réalisées et inclure un plan d'audit interne annuel qui consigne et démontre que les mesures correctives adéquates sont prises.
 3. Les audits internes doivent être menés de manière indépendante et détaillée par des personnes compétentes désignées.
-

ANNEXE 1

DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA PRÉPARATION STÉRILE DE MÉDICAMENTS

Introduction

1. La préparation stérile de médicaments inclut :
 - la préparation de produits soumis à stérilisation finale
 - la préparation aseptique de produits.
2. La présente Annexe complète la partie principale du présent Guide et expose des règles supplémentaires pour la préparation de médicaments stériles. Les chapitres de la présente Annexe mentionnent initialement les règles en vigueur pour tous les types de préparations stériles mentionnées plus haut, et sont suivies le cas échéant par des sous-sections contenant des directives spécifiques qui ne s'appliquent qu'à une catégorie de produit.
3. Les préparations stériles sont considérées comme des produits de catégorie à haut risque, en raison notamment :
 - du potentiel accru de contamination microbologique pour les produits préparés en environnements non contrôlés;
 - des niveaux plus élevés de contaminants microbiens dans les environnements non contrôlés;
 - du risque accru d'infection systémique associé aux produits préparés dans des environnements non contrôlés;
 - du risque accru d'erreurs de médication en préparant des injections sans supervision de la pharmacie.

La préparation doit avoir lieu dans des environnements soigneusement contrôlés et en suivant des procédures bien établies et axées sur l'assurance qualité. Ces précautions réduiront considérablement le risque lié à ces produits.

4. Pour les types de produits individuels, des exemples de leurs facteurs de risques plus spécifiques sont les suivants :

Agents cytotoxiques et radiopharmaceutiques : Niveau de danger élevé pour l'opérateur préparant le produit, et risque élevé d'erreurs de préparation.

Solutions de nutrition parentérales totales : Peut être très complexe selon la formule et le nombre d'ajouts; par ailleurs, risque élevé de contamination microbienne, et risque élevé d'erreur de préparation.

Solutions épidurales et cardioplégiques : risque élevé associé à la contamination microbienne.

Perfusions et dispositifs ambulatoires (p. ex. analgésiques contrôlés par le patient) : risque de croissance microbienne; certains produits peuvent être administrés pendant des durées prolongées à température (proche de celle) du corps lors de l'administration; la complexité technique présente également un risque.

Perfusions, seringues et mini-sacs : risque d'erreurs de préparation et de contamination microbienne. Certaines solutions peuvent aussi stimuler la croissance bactérienne et/ou fongique. Certaines solutions peuvent être administrées pendant des périodes prolongées.

Irrigations (hormis ophtalmiques) : durée d'administration

Préparations oculaires - avec ou sans conservateur : risque de croissance microbienne, complexité, risque d'erreur de préparation.

Autres (p. ex. agents biologiques, facteur VIII) : à évaluer au cas par cas pour chaque produit.

SECTION 1

Personnel

5. La Personne responsable doit disposer des connaissances ainsi que de l'expérience pratique et théorique adéquates dans la préparation de produits stériles, ainsi que d'une formation appropriée en microbiologie.
6. Toute préparation stérile doit être effectuée par du personnel dûment formé à cette fin. Les superviseurs de production pour les activités de préparation stérile doivent disposer des compétences adéquates et doivent être autorisés par écrit par la Personne responsable.
7. Tout le personnel travaillant dans le préparation stérile doit avoir pleinement conscience des conséquences potentielles de toute anomalie par rapport aux procédures validées, tant au niveau de l'intégrité du produit que du patient. Des rappels réguliers de la nature critique du processus doivent être fournis.
8. Avant d'entreprendre un travail stérile, tout le personnel doit suivre la formation adéquate et passer une évaluation de compétences. Plus spécifiquement, le personnel de Radiopharmacie doit suivre une formation adéquate en Législation nationale en matière de Règlementations sur les radiations ionisantes.
9. Tout le personnel doit suivre une formation qui le dotera :
 - a) d'une connaissance appropriée de la Bonne pratique de fabrication ou de la Bonne pratique de préparation
 - b) d'une connaissance des pratiques locales, y compris santé et sécurité
 - c) de compétences dans les aptitudes stériles requises
 - d) d'une connaissance de la microbiologie pharmaceutique
 - e) d'une connaissance pratique du département, des produits, et des services fournis.
10. Une évaluation régulière de la compétence de chaque membre du personnel à entreprendre des manipulations stériles doit être effectuée, et une révision ou une nouvelle formation fournies le cas échéant.

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

11. Le personnel de supervision au sein du département de préparation aseptique doit posséder une compréhension de la technologie des zones blanches et des dispositifs de purification de l'air, avec une connaissance approfondie de

toutes les caractéristiques de conception particulière dans leur département, p. ex. systèmes de ventilation, position et grade des filtres HEPA, type de poste de travail, conception des isolateurs etc.

12. Le personnel impliqué dans le préparation aseptique doit disposer de compétences et aptitudes spécifiques à la technique aseptique. La technique aseptique doit être évaluée périodiquement, au moyen de simulations de répartition du milieu (voir section 4). La justification de la fréquence de ces évaluations périodiques doit être documentée. Ce qui précède doit être complété par une observation régulière de la technique aseptique afin de vérifier que l'opérateur est capable de préparer des unités de dosage de manière précise et sûre.

SECTION 2

Locaux et équipements

13. Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, lorsqu'il est envisagé en combinaison avec les mesures destinées à protéger la préparation, présente des risques minimaux de contamination du matériel ou des produits. Dans le cas de la préparation d'agents cytostatiques et radiopharmaceutiques, des mesures doivent aussi être prises pour protéger l'opérateur du matériel traité.

Les salles blanches pour la préparation de produits stériles sont classées en 4 grades (A, B, C et D) conformément aux caractéristiques requises de l'environnement (voir section 6). Le niveau de classification du local doit être précisé en fonction des activités qui y ont lieu et des produits qui y sont préparés.

En conséquence, les conditions « en activité » (l'installation fonctionne dans le mode défini avec le nombre précisé de personnel au travail) et « au repos » (installation complète avec équipement de production mais sans personnel) doivent être précisées pour chaque salle blanche ou suite de salles blanches. Un filtrage adéquat de l'air (filtres HEPA finaux pour les grades A, B et C) et un nombre suffisant de renouvellements de l'air (voir Section 6) doivent être définis afin de répondre aux conditions stipulées. Afin de répondre aux conditions « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre les conditions « au repos » après une brève période de « nettoyage » de 15-20 minutes (valeur indicative) une fois les activités terminées.

14. Les préparations stériles doivent être effectuées dans des salles blanches spécifiques équipées de sas pour permettre l'entrée de personnel, de matériel et d'équipement. Les vestiaires doivent être conçus comme des sas.
15. L'emplacement et l'utilisation des éviers doivent être étudiés avec soin au vu de leur potentiel de contamination microbiologique. Les éviers ou dispositifs permettant de se laver les mains ne peuvent pas être disponibles à l'intérieur des salles de préparation ou dans l'étape finale des vestiaires. S'ils sont présents dans des zones adjacentes, ils doivent être contrôlés et désinfectés régulièrement.
16. Les Procédures opérationnelles standard doivent être consignées par écrit et appliquées pour chaque équipement utilisé dans la préparation.

17. Le cas échéant, les équipements seront calibrés régulièrement, et la précision des dispositifs de mesure de volume sera vérifiée.

Exigences particulières pour la préparation de produits soumis à stérilisation finale :

18. La préparation des composants et de la plupart des produits doit s'effectuer au minimum dans un environnement de grade D afin de réduire les risques de contamination microbienne et par particules. En cas de risque microbiologique particulier pour le produit, par exemple parce que le produit stimule la croissance microbienne, qu'il est conservé pendant une longue période avant stérilisation, ou qu'il n'est pas traité en vase clos, la préparation doit être effectuée dans un environnement de grade C.

La répartition de produits pour stérilisation finale doit être effectuée dans un environnement de grade C au minimum.

Lorsque le produit est soumis à un risque inhabituel de contamination par l'environnement, par exemple parce que la répartition est lente, que les contenants sont à large ouverture ou qu'il est impossible de ne pas les exposer pendant plus de quelques secondes avant d'être scellés, la répartition doit avoir lieu dans une zone de grade A avec au moins un environnement de grade C. La préparation et la répartition d'onguents, crèmes, suspensions et émulsions doit généralement avoir lieu dans un environnement de grade C avant stérilisation finale.

Le tableau 2.1 donne des exemples d'opérations pour produits soumis à stérilisation finale à effectuer dans les diverses classes.

Tableau 2.1

Classe	Exemples d'opérations pour produits soumis à stérilisation finale
A	Répartition de produits si risque inhabituel
C	Préparation de solutions si risque inhabituel. Répartition de produits
D	Préparation de solutions et de composants pour répartition ultérieure

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

19. Après lavage, les composants doivent être manipulés dans un environnement de grade D au moins. La manipulation de matériel de départ et de composants stériles doit avoir lieu dans un environnement de grade A sauf s'il y a stérilisation ou filtrage par un filtre arrêtant les micro-organismes plus loin dans le processus.

La préparation de solutions qui doivent subir un filtrage stérile en cours de processus doit s'effectuer dans un environnement de grade C; s'il n'y a pas filtrage, la préparation du matériel et des produits doit avoir lieu dans un environnement de grade A.

La manipulation et la répartition de produits préparés en conditions aseptiques (procédures ouvertes et fermées) doit avoir lieu dans un environnement de grade A sous une hotte à flux laminaire (HFL) ou dans un isolateur

pharmaceutique à pression positive. Le local doit présenter une pression positive (idéalement 10-15 pascals) et un flux d'air relatif aux zones environnantes de grade moindre afin de protéger le produit de toute contamination.

Le tableau 2.2 donne des exemples d'opérations pour préparations aseptiques à effectuer dans les divers grades.

Tableau 2.2

Classe	Exemples d'opérations pour préparations aseptiques
A	Préparation et répartition aseptiques
C	Préparation de solutions à filtrer
D	Manipulation de composants après lavage

20. La préparation sous pression négative, protégeant les opérateurs et l'environnement de toute contamination est réservée à la préparation de produits pharmaceutiques dangereux (p. ex. médicaments cytotoxiques, produits radiopharmaceutiques et produits sanguins radiomarqués), en combinaison avec des précautions adéquates contre la contamination du médicament (p. ex. qualité de l'air de la salle environnante), systèmes de sas à pression positive).

Les hottes à flux laminaire (HFL) ne conviennent pas pour la préparation de médicaments dangereux. Les hottes de biosécurité (HB) doivent être utilisées à la place de celles-ci, avec un flux d'air vertical descendant sortant de la hotte à la verticale et non vers l'opérateur.

21. Dans la mesure où il n'existe pas de stérilisation finale des produits aseptiques, l'environnement microbiologique dans lequel ils sont préparés est de la plus haute importance. L'environnement doit donc être contrôlé et seules les personnes autorisées doivent avoir le droit d'y accéder. Sauf motif justifié, l'environnement général pour les HFL et HSB doit répondre à des exigences de classe B, avec un grade D requis pour les isolateurs pharmaceutiques.

Toute justification pour les environnements de grade moindre doit être fondée sur une évaluation extrêmement minutieuse du risque et documentée. Les facteurs à prendre en compte dans cette évaluation incluent notamment :

- temps entre préparation et utilisation
- utilisation d'un système fermé (voir glossaire)
- nature et composition du produit.

Le tableau 2.3 fournit un aperçu des classes minimales recommandées.

Tableau 2.3

	Environnement de travail	Environnement général
HFL/HSB	Grade A	Grade B
Isolateurs	Grade A	Grade D

22. Afin de minimiser le risque de contamination croisée, les infrastructures doivent être spécifiques. Des locaux doivent être réservés aux produits dangereux, p. ex. agents cytostatiques, pénicillines, agents biologiques, produits radiopharmaceutiques, et produits sanguins. Dans des cas exceptionnels, le principe de « *campain working* » peut être acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que les évaluations de risque requises aient eu lieu.

Tenues de travail

23. Les tenues de travail et leur qualité doivent être adéquates par rapport au processus et à la classe de la zone de travail. Elles doivent être portées de manière à protéger le produit de la contamination.

Le port de tenues spécifiques est obligatoire dans les zones utilisées pour traiter les produits sanguins, les produits radiopharmaceutiques et les virus vivants.

La description des tenues requises pour chaque grade est fournie ci-dessous :

- Grade D : Cheveux, bras et le cas échéant barbe et moustache doivent être couverts. Le port d'une tenue de protection générale et de chaussures adéquates ou de sur-chaussures est obligatoire. Les mesures adéquates doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la salle blanche.
- Grade C : Cheveux, bras et le cas échéant barbe et moustache doivent être couverts. Une tenue à pantalon une ou deux pièces, serrée aux poignets et à col haut, ainsi que les chaussures ou sur-chaussures appropriés sont obligatoires. Cette tenue ne doit perdre virtuellement aucune fibre ni particule de matière.
- Grade A/B : La coiffe doit inclure la totalité de la chevelure et, le cas échéant, de la barbe et la moustache; elle doit être rentrée dans le col de la tenue; un masque facial doit être porté pour éviter toute dispersion de gouttelettes.
Le port de gants stérilisés adéquats en caoutchouc non talqué ou en plastique, et de chaussures stérilisées ou désinfectés, est obligatoire. Les bas de pantalon doivent être glissés dans les chaussures et les manches dans les gants. La tenue protectrice ne doit perdre virtuellement aucune fibre ni particule de matière, et retenir les particules perdues par le corps.

24. Les vêtements d'extérieur ne doivent pas être amenés dans les vestiaires

donnant sur des zones de grade B et C. Pour chaque travailleur actif dans une zone de grade A/B, des accessoires de protection stériles (stérilisés ou dûment désinfectés) doivent être fournis lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement décontaminés pendant les opérations. Les masques et les gants doivent être changés au minimum à chaque séance de travail.

Exigences particulières pour les activités de préparation aseptiques :

25. Il est important de vérifier visuellement que les accessoires sont en bon état et que les joints sont scellés. Un contrôle périodique de la présence de particules et de charge microbienne (plaques de contact) doit être envisagé (voir Section 6). La justification de la fréquence de ces tests périodiques doit être documentée.

La fréquence de nettoyage doit être en adéquation avec l'activité menée, et des lessives biocides ou des irradiations gamma doivent être respectivement utilisées pour les zones de grade C et B.

Nettoyage

26. Les salles blanches doivent faire l'objet d'un nettoyage régulier selon une procédure documentée et approuvée. Les membres du personnel chargés du nettoyage doivent avoir suivi une formation documentée incluant les éléments pertinents de BPF et avoir réussi une évaluation de compétences avant d'être autorisés à travailler seuls.
27. Un équipement spécifique doit être utilisé et stocké de manière à minimiser la contamination microbiologique. Les serpillières doivent être jetées ou restérilisées après chaque utilisation.
28. Les agents de nettoyage et désinfectants doivent être exempts de micro-organismes viables, et ceux qui sont utilisés dans des zones de grade A et B doivent être stériles et exempts de spores.
29. L'efficacité du nettoyage doit être régulièrement démontrée au moyen d'un échantillonnage de surface microbiologique, p. ex. plaques de contact ou écouvillons.
30. L'utilisation périodique d'agents de nettoyage sporicides doit être envisagée pour réduire la contamination de micro-organismes formant des spores.
31. Des agents de nettoyage virucides doivent être utilisés pour décontaminer les zones où des produits sanguins ou des virus sont manipulés.
32. Une date d'utilisation doit être définie pour les sprays à l'alcool stérile et autre matériel introduit dans les salles blanches.

SECTION 3

Documentation

Problématiques générales

33. Les directives BPF générales relatives à la documentation doivent s'appliquer à tous les systèmes de qualité associés au préparation stérile.

Instructions préparation et registres de préparation

34. Les instructions et les registres de préparation individuels reproduits à partir d'un format-type doivent être utilisés, et approuvés avant utilisation. Ils doivent être suffisamment détaillés pour permettre la traçabilité du matériel de départ et des composants en vue d'établir une trace des contrôles effectués sur le produit.
35. Les registres de préparation complétés doivent être conservés pendant une période suffisante pour répondre aux conditions imposées par la législation. Dans tous les cas, ils doivent être conservés pendant au moins un an après la date d'expiration du produit fini concerné. Les procédures et instructions de préparation (y compris les prescriptions) doivent être conservées pendant au moins cinq ans après leur utilisation.
36. Les instructions et registres de préparation varieront pour chaque unité et devront être conçus de manière à minimiser le risque d'erreurs de transcription. Les instructions et registres de préparation peuvent être combinés en un seul document (« fiches de travail »). La documentation de préparation doit être conforme aux conditions prévues au Chapitre 4 de la Partie principale du présent Guide.

SECTION 4

Préparation stérile

37. Toutes les étapes de la manipulation au cours du processus stérile doivent être contrôlées par des Procédures opérationnelles standard exhaustives afin de garantir que l'output du processus est un produit stérile présentant la qualité requise.
38. Tous les processus de stérilisation doivent être validés. L'efficacité de toute nouvelle procédure doit être validée, et la validation vérifiée à intervalles programmés sur la base de l'historique de performance, ou dès qu'un changement significatif est apporté au processus ou à l'équipement.
39. Une attention particulière est requise lorsque la méthode de stérilisation adoptée n'est pas décrite dans l'édition en cours de la Pharmacopée, ou est utilisée pour un produit qui n'est pas une simple solution aqueuse ou oléagineuse.
40. La préparation simultanée de différents produits avec différentes formules au même poste de travail doit être évitée. Avant d'entamer l'activité suivante, un vide de ligne doit être effectué, p. ex. tout le matériel doit être ôté de la zone afin d'empêcher contamination croisée et mélanges. Afin d'éviter toute erreur, une vigilance particulière est requise lorsqu'une séquence de produits similaires est préparée au cours de la même séance de travail pour plusieurs

patients (p. ex. différentes concentrations d'une préparation cytotoxique).

41. Si un local contient plus d'un poste de travail, une évaluation du risque documentée doit avoir lieu et les mesures adéquates doivent être prises avant que les divers produits ne soient traités simultanément.

Préparation de produits soumis à stérilisation finale

42. Des précautions visant à minimiser la contamination doivent être prises à toutes les étapes du préparation.
43. La contamination microbiologique du matériel de départ doit être minimale.
44. Le matériel susceptible de produire des fibres doit être limité à un minimum dans les zones propres.
45. Le cas échéant, des mesures doivent être prises en vue de minimiser la contamination par particules du produit fini.
46. Après le nettoyage final, les composants, contenants et l'équipement doivent être traités de manière à ne pas être re-contaminés.

Stérilisation à la chaleur humide

47. Des registres de stérilisation doivent être disponibles pour chaque stérilisation. Ils doivent être approuvés en tant qu'élément de la procédure de libération.
48. Pour une stérilisation effective, la totalité du matériel doit être soumise au processus requis, et le processus doit être conçu de manière à garantir que ce but est atteint. La validité du processus doit être vérifiée à la mise en service ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite, en fonction du risque, et dès que des modifications significatives sont apportées à l'équipement ou au processus.
49. Des schémas de chargement validés doivent être établis. Il est recommandé d'utiliser des photographies ou des dessins détaillés dans les processus afin de garantir que les lots sont emballés de manière cohérente.
50. La température et la pression doivent être enregistrées lors de chaque cycle de stérilisation, et vérifiées périodiquement à l'aide de tableaux de vapeur. Les jauges indépendantes de température et de pression d'un autoclave doivent être contrôlées et consignées à mi-cycle et comparées aux relevés du tableau pour similitude.
51. Des tests d'évacuation de l'air et de fuites sur la chambre doivent également être effectués régulièrement avec des cycles pour matériaux poreux.
52. De la vapeur propre doit être utilisée lorsqu'un contact avec des surfaces critiques est prévu. Des tests de qualité de la vapeur doivent avoir lieu régulièrement, y compris surchauffe, valeur de siccité et tests pour gaz non-condensables.
53. Des indicateurs thermiques doivent être utilisés afin d'indiquer si une charge a été stérilisée (en vue d'éviter un mélange avec un produit non stérile).

Préparation aseptique

54. Les éléments clés du préparation aseptique incluent :
- a) le fait de préserver l'intégrité de la zone de préparation aseptique, et de prendre soin du poste de travail ainsi que de son environnement ;
 - b) la manipulation et la préparation du matériel de départ, particulièrement les processus de désinfection ;
 - c) l'entrée du matériel dans la zone de préparation ;
 - d) des techniques de préparation aseptique standard, y compris ne pas toucher les surfaces critiques, positionnement correct du matériel dans le flux d'air laminaire, et utilisation d'équipements spécifiques ainsi que désinfection régulière des gants ;
 - e) la séparation et flux de matériel pour veiller à éviter toute contamination croisée ou mélange accidentels de prescriptions ou de produits ;
 - f) l'élimination du produit et des déchets de la zone de préparation ;
 - g) tout le préparation aseptique doit être effectué par du personnel compétent autorisé à faire son travail par la Personne responsable ;
 - h) le nombre de personnes présentes dans la pièce doit rester minimal (cependant, au cours des « media fills », le nombre maximum de personnes autorisées doivent être présentes afin de présenter un scénario du pire) ;
 - i) seul le matériel stérile doit être introduit dans des zones de grade A ou B, p. ex. boîtes indicatrices, écouvillons et matériel de nettoyage. Les solutions de produit non stériles doivent passer par un filtre stérile dont les pores ont une taille nominale de 0,22 micron (ou moins) avant d'être introduites dans les zones de grade A ou B. Si ce n'est pas possible, des mesures de décontamination adéquates doivent être prises.
55. La validation des processus des procédures aseptiques doit être effectuée en utilisant du bouillon ou un milieu nourricier similaire pour simuler la procédure aseptique (media fills), doit être effectuée à la mise en service ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite, en fonction du risque, et dès qu'une modification significative est apportée à l'équipement ou au processus. Le test de simulation du processus doit imiter les procédures aseptiques de routine dans toute la mesure du possible (p. ex. les manipulations normales) et inclure toutes les étapes critiques de la production. Le choix du nutriment doit dépendre de la forme galénique du produit et de la sélectivité, la clarté, la concentration et la possibilité de stériliser le milieu nourricier.
56. Les flacons de répartition de milieu doivent incuber à température appropriée, en prenant soin de retourner périodiquement les contenants pour garantir le contact avec toutes les surfaces. Pour plus d'indications, voir le document PIC/S PI 007. Toute contamination doit faire l'objet d'une enquête exhaustive, même si l'intégrité du contenant est suspecte.

57. Toute intervention durant le processus de préparation doit être consignée sur les documents du lot. Une politique d'intervention incluant les interventions approuvées stimulées lors des media fills doit être prévue.
58. La date d'utilisation de toute solution en vrac utilisée comme ingrédient (p. ex. un sac de perfusion parentérale ou un flacon d'agent cytotoxique) doit être justifiée. Les contenants ou produits sans conservateur servant de matériel de départ ne peuvent pas être utilisés plus de 24 heures après la première ouverture. Ils doivent être protégés en permanence contre la contamination ou la détérioration.
59. Les composants stériles jetables tels que filtres, aiguilles, tubes etc. ne peuvent pas être utilisés pendant plus d'une séance de travail et doivent être éliminés à la fin de chaque journée ou séance.
60. Lorsque plusieurs contenants sont remplis, des tests d'intégrité du filtre doivent être effectués sur chaque lot, et la vigilance est de rigueur pour veiller à ce que la capacité du filtre ne soit pas dépassée par des produits à charge microbienne élevée, ou par l'infiltration de volumes excessifs. Le filtre doit être compatible avec le produit.
61. Le transfert de matériel dans le poste de travail de grade A s'effectue généralement par décontamination ou désinfection plutôt que stérilisation; par conséquent, il est important de disposer d'une procédure opérationnelle standard écrite et validée pour ce processus. Il est essentiel de valider cette méthode par des études pratiques démontrant l'élimination effective d'organismes viables de toutes les surfaces. La vaporisation-essuyage est considérée comme plus efficace que la seule vaporisation pour désinfecter les surfaces.
62. L'achat de composants en vrac soumis à irradiation gamma ou stériles sous double/triple emballage est privilégié par rapport à la vaporisation de nombreux composants individuels dans la zone de grade A (p. ex. paquets de seringues).
63. La procédure de nettoyage doit également supprimer de manière efficace les résidus de produits des surfaces du poste de travail.

SECTION 5

Contrôle qualité

64. Toutes les matières premières, tous les composants et tout le matériel d'emballage doivent faire l'objet d'un contrôle visuel avant utilisation, afin de garantir qu'ils respectent la spécification requise.
65. Si la matière première est elle-même un produit médical sous licence, il n'est généralement pas nécessaire de le tester avant utilisation; cependant, pour certains types de matériel comme les agents radiopharmaceutiques, certains tests peuvent être requis.
66. Si un produit est préparé pour un seul patient, on présume qu'aucun test du produit fini ne sera requis hormis pour les produits radiopharmaceutiques, pour lesquels l'activité est mesurée dans chaque dose.

67. La portée des tests de contrôle qualité physique, chimique et microbiologique doit être déterminée par évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide) et répondre aux exigences formulées au Chapitre 6 de la Partie principale du présent Guide.
68. Des exemples d'analyse physique, chimique et biologique peuvent être obtenus à partir :
- a) de produits inutilisés ;
 - b) d'échantillons supplémentaires spécialement préparés ;
 - c) d'un échantillon intra-processus prélevé à la fin de la procédure de composition avant que les sceaux finaux ne soient posés et avant enlèvement de la zone critique.
69. L'analyse microbiologique n'est pas nécessaire sur chaque lot. Un programme régulier d'analyse microbiologique des unités produites sur un certain laps de temps ou un programme régulier de répartition de milieu (p. ex. validation du processus à l'aide de bouillon) peut aussi être acceptable.
70. Toute croissance devra faire l'objet d'une enquête et être documentée dans un rapport d'anomalie.
71. L'échantillonnage du contenant final au terme de la préparation et avant délivrance peut poser un risque pour l'intégrité du produit et est donc déconseillé. Toutefois, les conteneurs fermés par fusion, comme les ampoules de verre ou de plastique, doivent faire l'objet d'un test d'intégrité à 100%.
72. Le laboratoire de tests doit être parfaitement au fait du contexte et des exigences techniques de la préparation stérile, et disposer de méthodes validées pour analyser les produits et échantillons. La Personne responsable doit s'assurer que le laboratoire de tests possède une compréhension approfondie de la microbiologie et que les systèmes d'assurance qualité sont révisés régulièrement. Les infrastructures de test hors site doivent être régulièrement auditées.
73. Les méthodes d'analyse doivent indiquer la stabilité et être dûment validées.

SECTION 6

Suivi

74. En sus des simulations de répartition de milieu (voir Chapitre 4), un suivi est effectué afin de démontrer que le processus, les opérateurs et l'infrastructure fonctionnent sous contrôle. Le suivi consiste en activités de qualification (classification « au repos ») et en un suivi environnemental des unités en activité (suivi de l'environnement « en activité »). Pour les applications pharmaceutiques, le risque de contamination microbiologique du produit doit être le principal critère d'évaluation des infrastructures stériles. Toutefois, au vu de l'imprécision et du caractère variable associé aux méthodes de test microbiologiques, il est recommandé d'ajouter un suivi physique plus pratique au contrôle environnemental microbiologique.
75. La mesure dans laquelle ce suivi a lieu doit être définie et basée sur une évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide). La présente section inclut des recommandations relatives aux

fréquences de suivi. Les procédures locales doivent toujours être justifiées et peuvent déroger à ces recommandations.

En sus des facteurs de risque énoncés au Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide, les circonstances suivantes peuvent entraîner une augmentation de la fréquence du suivi (supérieure aux recommandations de la présente section) :

- anomalies détectées (suivi des résultats hors spécification) ;
- modifications ;
- interventions dans l'environnement (p. ex. travaux dans l'immeuble) ;
- augmentation de la charge de travail (plus d'activités opérationnelles à effectuer).

Les circonstances potentielles pouvant justifier une réduction de la fréquence du suivi (inférieure aux recommandations de la présente section) incluent :

- utilisation de systèmes fermés durant la préparation ;
- utilisation immédiate des produits préparés ;
- stérilisation finale des produits ;
- diminution de la charge de travail (moins d'activités opérationnelles à effectuer).

76. Un rapport écrit des données du test mentionnant l'importance des résultats et les mesures préconisées doit être porté à l'attention de tout le personnel concerné, et des registres exhaustifs conservés pour référence future.

Classification « au repos »

77. La Personne responsable doit évaluer toutes les zones associées au processus de préparation stérile quant à leur conformité avec le grade de salle propre lorsqu'elles sont inoccupées :

- a) lors de la mise en service ;
- b) modifications ultérieures ou procédures de maintenance le cas échéant ;
- c) couramment, à une fréquence convenue.

78. Tests de classification

Fréquences recommandées pour les tests de classification (Tableau 6.1)

Hottes à flux laminaire (HFL) / Hottes de biosécurité (HB)	
Décompte de particules	Annuel
Renouvellements de l'air dans la pièce par heure	Annuel
Vélocités de l'air aux postes de travail	Annuel
Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel
Isolateurs :	
Tests d'alarme fonctionnelle de l'isolateur	Annuel

Test de fuite de l'isolateur	Annuel
Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel

Contrôle environnemental « en activité »

79. Un contrôle régulier de l'environnement, du processus et du produit fini est un élément essentiel de l'assurance qualité de tous les produits à préparation stérile. Des normes et directives sont disponibles pour de nombreux aspects physiques et microbiologiques (voir Guide GMP PICS/ et UE de fabrication industrielle). La Personne responsable et le personnel clé doivent se référer à ces documents et les comprendre, tout particulièrement les sections portant sur le préparation stérile.
80. Une importance particulière doit être accordée à l'obtention de résultats valables, au suivi des tendances et à la définition de normes et de limites d'action « internes ». Les informations doivent faire l'objet d'une évaluation active et compétente, et ne pas seulement être consignées à des fins d'enregistrement.
81. Chaque unité doit avoir un programme de tests périodiques (p. ex. par séance, quotidien, hebdomadaire, mensuel, trimestriel et annuel), en documentant tous les résultats et en les conservant pour inspection. Les fréquences recommandées de suivi physique et microbiologique sont présentés à titre indicatif dans les Tableaux 6.2 et 6.3. La fréquence idéale de testing dépendra de l'unité concernée et des activités qui s'y déroulent. Le programme de suivi doit confirmer que l'environnement répond à la norme appropriée. Il ne remplace pas la vigilance permanente des opérateurs pour garantir le bon fonctionnement de l'ensemble de l'équipement.
82. Suivi physique

Fréquences recommandées pour le suivi physique (Tableau 6.2)

Hottes à flux laminaire (HFL) / Hottes de biosécurité (HB) :	
Différentiels de pression entre pièces	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Différentiels de pression entre filtres HEPA (poste de travail)	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Décompte de particules	Trimestriel lorsqu'en activité
Isolateurs :	
Différentiels de pression entre filtres HEPA	Avant le début du travail, généralement chaque jour
Intégrité des gants de l'isolateur	Contrôles visuels lors de chaque séance
Test de rétention de pression isolateur (gants attachés)	Hebdomadaire

83. Suivi microbiologique

Fréquences recommandées pour le suivi microbiologique (Tableau 6.3)

	Environnement de travail direct (zone de grade A)	Environnement général
Boîtes indicatrices	Lors de chaque séance de travail	Hebdomadaire
« Glove finger dabs »	Au terme de chaque séance de travail	Au terme de chaque séance de travail
Échantillons de surface (écouvillons ou plaques de contact)	Hebdomadaire	Mensuel
Échantillons d'air actifs	Trimestriel	Trimestriel

Garder à l'esprit qu'en l'absence de testing des produits finis, le suivi microbiologique est absolument vital pour confirmer que le produit n'est pas susceptible d'être contaminé. De nombreux produits sont utilisés avant que les résultats microbiologiques associés à sa préparation ne soient connus. La première indication que la contamination a touché le poste de travail pourrait être un patient présentant une pyrexie ou une septicémie. Un suivi fréquent et un compte rendu rapide des résultats à la Personne responsable doivent contribuer à réduire cette possibilité.

Limites des tests de suivi

84. Les résultats des tests microbiologiques demandent une analyse extrêmement minutieuse pour élucider toute tendance sous-jacente. La relative imprécision des méthodes utilisées et les faibles niveaux de contamination constatés ne permettent pas une interprétation facile. Il convient de fixer des niveaux d'avertissement ou d'alerte qui soient bien en-deçà des limites indicatives fournies dans les tableaux 6.4 et 6.5, qui se fondent sur les exigences formulées à l'Annexe 1 du Guide GMP PICS/ et UE de fabrication industrielle et dans EN/ISO14644. Un dépassement des niveaux d'avertissement dans des cas isolés peut ne pas requérir d'autres mesures qu'un examen des systèmes de contrôle. Toutefois, la fréquence à laquelle la limite est dépassée doit être examinée, et être faible. Si elle est élevée ou montre une tendance à la hausse, des mesures correctives s'imposent.

85. Suivi physique

Limites du suivi physique des zones et dispositifs contrôlés (Tableau 6.4).

Classe	Nombre maximum autorisé de particules aériennes/m ³ égal ou supérieur à				Renouvellements de l'air (nombre par heure)	Vélocité du flux d'air (m/s +/- 20%)	Différentiel de pression avec la salle de grade inférieur adjacente (Pa)
	au repos		en activité				
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	néant	0.45 FLH 0.30 FLV	N/A HFL >15 Isolateur
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	néant	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	néant	>10
D	3 520 000	29 000	Pas défini	Pas défini	>10	néant	>10

Note :

néant = ne s'applique pas

HFL = hotte à flux laminaire

FLH = flux laminaire horizontal; FLV = flux laminaire vertical

Aux fins de classification dans les zones de grade A, un volume d'échantillonnage minimal de 1m³ devra être prélevé par emplacement. L'on évitera ainsi que des décomptes erronés associés à du bruit blanc électronique, des rayons parasites, etc. impactent le processus de classification. Pour le grade A, la classification des particules aériennes est ISO 4.8, imposée par la limite pour les particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$. Pour le grade B, la classification des particules aériennes est ISO 5 pour les deux tailles de particules prises en compte. Pour le grade C, la classification des particules aériennes est ISO 7 et, respectivement, ISO 8. Pour le grade D, la classification des particules aériennes est ISO 8. Aux fins de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit à la fois le nombre minimal d'emplacements d'échantillonnage et la taille de l'échantillon en fonction de la limite de grade de la taille des plus grandes particules considérées et de la méthode d'évaluation des données recueillies.

Des compteurs de particules portables avec un tube de prélèvement court doivent être utilisés aux fins de classification du fait du taux relativement plus élevé de perte de particules $\geq 5.0\mu\text{m}$ dans les systèmes d'échantillonnage distants à tubes longs. Des têtes de prélèvement doivent être utilisées dans les systèmes à flux d'air unidirectionnel.

Le suivi « en activité » peut avoir lieu durant l'activité normale, l'activité simulée ou les répartitions du milieu si une simulation du pire cas de figure envisageable est requise. EN ISO 14644-2 fournit des informations sur le testing pour démontrer la conformité constante vis-à-vis des classifications de propreté assignées.

86. Suivi microbiologique

Limites recommandées pour suivi microbiologique des zones propres en activité
(Tableau 6.5)

Grade	Limites de contamination microbienne recommandées (a)			
	Échantillon d'air (ufc/m ³)	Boîtes indicatrices, diam. 90mm (ufc/4heures) b)	Plaques de contact, diam. 55mm (ufc/plaque)	Empreinte de gant, 5 doigts (ufc/gant)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Note :

(a) il s'agit ici de valeurs moyennes

(b) les boîtes indicatrices individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures, auquel cas les limites doivent être réduites en conséquence.

ANNEXE 2

DIRECTIVES RELATIVES AUX NORMES REQUISES POUR LA PRÉPARATION DE LIQUIDES, CRÈMES ET ONGUENTS NON STÉRILES

Introduction

1. La présente Annexe complète la partie principale du présent Guide et expose des règles générales pour la préparation de liquides, crèmes et onguents non stériles. Une marge peut s'appliquer à certaines des exigences ci-dessous lorsque seuls des contenants uniques sont produits pour utilisation immédiate.

Principe

2. Les liquides, crèmes et onguents peuvent être particulièrement vulnérables à la contamination microbienne ou autre durant la préparation. Des mesures particulières seront donc prises afin d'éviter toute contamination.

Locaux et équipements

3. L'utilisation de systèmes fermés pour la préparation et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit de toute contamination. Les zones de production où le produit, ou les conteneurs propres, sont exposés, doivent normalement être ventilées à l'air filtré.
4. Les zones de production ne peuvent pas être utilisées pour d'autres activités.
5. Des mesures visant à réduire le risque de contamination doivent être prises, et peuvent inclure :
 - a) l'utilisation de coiffes et accessoires adéquats.
 - b) Lorsque des procédures ouvertes sont utilisées, il est recommandé de prévoir un filtrage de l'air local et le port de gants.
 - c) Le nettoyage rapide de l'équipement utilisé
 - d) Le rinçage de l'équipement en contact avec le produit à l'aide d'un grade d'eau adéquat après lavage (l'eau purifiée ou l'eau en bouteille pour injection ou irrigation peut convenir si utilisée dans les 24 heures suivant ouverture).
 - e) Veiller à éliminer les résidus d'agents de nettoyage ou de décontamination (p. ex. hypochlorites).
 - f) Vérifier que l'équipement est propre et sec avant stockage.
 - g) Un stockage soigneux de l'équipement nettoyé.
 - h) Tout le matériel introduit dans la zone de production doit être propre.
 - i) Désinfection des surfaces critiques à l'alcool avant utilisation.
 - j) Contrôle des contenants et des couvercles pour vérifier qu'ils sont propres et secs avant utilisation.
 - k) Les contenants finaux du produit ne peuvent pas être réutilisés.
 - l) Les serpillières et chiffons ne peuvent pas perdre de fibres, doivent être désinfectés chaque jour s'il y a réutilisation, et ne peuvent pas servir à nettoyer d'autres zones.
 - m) Si plus d'une activité est effectuée dans la zone de production à un

moment donné, il faut prévoir une séparation adéquate pour éviter la contamination croisée et les mélanges. Une évaluation du risque doit être effectuée.

- n) L'utilisation d'équipements spécifiques est recommandé pour les substances puissantes, les pénicillines, les céphalosporines, les agents sensibilisateurs, les agents cytotoxiques, les ectoparasitocides et autres substances extrêmement dangereuses ou difficiles à nettoyer. Ce matériel doit être identifié et une évaluation du risque doit avoir lieu.
6. Les citernes, contenants, tubes et pompes doivent être conçus et installés de manière à permettre un nettoyage aisé, et une désinfection le cas échéant. Plus spécifiquement, la conception de l'équipement ne doit comporter qu'un minimum de zones mortes ou d'emplacements permettant l'accumulation de résidus et favorisant la prolifération microbienne.
7. L'utilisation d'appareillage en verre doit être évitée si possible. L'acier inoxydable haute qualité est souvent le matériau de choix pour les pièces venant au contact du produit. Si de l'équipement en verre est utilisé, son état doit être contrôlé avant et après utilisation.

Production

8. La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée en production doit être stipulée et contrôlée.

Elle doit être stipulée conformément au document « Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use » émis par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) et respecter les exigences de la pharmacopée.

Si de l'eau en bouteille stérile dûment certifiée pour injection ou irrigation est utilisée, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests microbiologiques ou chimiques. Pour le contrôle de routine des systèmes hydrauliques, des tests généraux tels que charge microbienne (décompte aérobie viable total), conductivité, carbone organique total (COT) ou relevés comparables doivent être consignés périodiquement (en général, chaque semaine). Une analyse chimique spécifique doit être effectuée occasionnellement (en général, tous les 3 mois). Il convient de veiller à l'entretien des systèmes hydrauliques afin d'éviter tout risque de prolifération microbienne. Après chaque désinfection d'un système hydraulique, une procédure de vidange validée doit être suivie pour veiller à la bonne élimination de l'agent désinfectant.

9. Aucun matériau susceptible de perdre des fibres ou autres contaminants, comme le carton ou le bois non traité exposé, ne peut être présent dans les zones où des produits ou des contenants propres sont exposés.
10. On prendra soin de préserver l'homogénéité des mélanges, suspensions, etc. lors de la répartition. Les processus de mélange et de répartition peuvent être sujets à validation, et les durées et vitesses de mélange doivent être consignées. Une attention particulière sera accordée au début d'un processus de répartition, après des interruptions et au terme du processus pour veiller à préserver l'homogénéité.
11. Lorsque le produit fini n'est pas immédiatement emballé, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être précisées et respectées.

Il est recommandé de conditionner le produit aussi rapidement que possible (le jour même).

12. La mesure dans laquelle les tests de contrôle qualité physiques, chimiques et microbiologiques ont lieu doit être définie sur la base d'une évaluation du risque (voir Chapitre 5.4 de la Partie principale du présent Guide). Si possible, des échantillons du produit fini devront être soumis à un examen visuel avant libération.
13. Les dates d'expiration (utilisation par dates) doivent être définies et justifiées pour le produit non ouvert. Une fois le contenant ouvert, il peut être nécessaire de recommander une date d'utilisation.

GLOSSAIRE

(inclut uniquement la terminologie absente du présent Guide)

Poste de travail - un emplacement spécifique où le travail s'effectue dans un environnement protégé. Il peut s'agir d'un isolateur ou d'une cellule chaude intégralement isolés de l'environnement, ou d'une hotte de sécurité ouverte sur l'environnement dans la mesure où l'avant peut ne pas être intégralement fermé.

Méthode ouverte de préparation - préparation au cours de laquelle le matériel peut être manipulé ou transféré à l'aide de flacons ouverts exposant le produit à l'environnement.

Méthode fermée de préparation - voir document principal, mais pour clarification, l'élution d'un générateur dans un flacon scellé puis l'aspiration du contenu dans une seringue par le septum doit être considéré comme une méthode fermée de préparation.

Références

- (1) PIC/S Guide PE 009: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ⇒ <http://www.picscheme.org>
- (2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice ⇒ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- (3) ICH Guideline Q9: Quality Risk Management, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Genève ⇒ <http://www.ich.org>
- (4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Bruxelles ⇒ <http://www.cen.eu>
- (5) Alison M. Beaney (Editor): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4^e Édition, Londres: Pharmaceutical Press, 2006 ⇒ <http://www.pharmpress.com>
- (6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londres ⇒ <http://www.ema.europa.eu>

Historique des révisions

Date	Numéro de version	Motifs de la révision
1 ^{er} avril 2008	PE 010-2	Correction d'une erreur d'impression au paragraphe 54 de l'Annexe 1
1 ^{er} octobre 2008	PE 010-3	Correction d'une erreur d'impression au paragraphe 85 de l'Annexe 1
1 ^{er} mars 2014	PE 010-4	Ajout de l'Annexe 3

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 09 octobre 2017 portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain

PHILIPPE

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,

Mme M. DE BLOCK

**Bijlage. PIC/S-GIDS VOOR GOEDE PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN
GENEESMIDDELEN IN VERZORGINGSINSTELLINGEN**



**OVEREENKOMST INZAKE INSPECTIE VAN FARMACEUTISCHE PRODUCTEN
SAMENWERKINGSPROGRAMMA INZAKE INSPECTIE VAN
FARMACEUTISCHE PRODUCTEN**

PE 010-4
1 maart 2014

**PIC/S-GIDS VOOR GOEDE
PRAKTIJKEN TER BEREIDING VAN
GENEESMIDDELEN IN
VERZORGINGSINSTELLINGEN**

©PIC/S maart 2014
Reproductie voor commerciële doeleinden is niet
toegestaan.
Reproductie voor intern gebruik is toegestaan,
mits de bron wordt vermeld.

Redacteur: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org
website: <http://www.picscheme.org>

Inhoudsopgave

Inhoud:	Paginanummer:
INHOUDSOPGAVE	2
A. INLEIDING	5
A.1 DOEL	5
A.2 TOEPASSINGSGEBIED.....	5
A.3 VERWIJZING NAAR DE GMP-RICHTSNOER VOOR DE INDUSTRIE (GOOD MANUFACTURING PRACTICES GUIDE FOR INDUSTRY).....	5
B. VERKLARENDE WOORDENLIJST	6
1. KWALITEITSVERZEKERINGSSYSTEEM	10
1.1 BEGINSELEN.....	10
1.2 KWALITEITSVERZEKERING	10
1.3 GOEDE BEREIDINGSPRAKTIJKEN VOOR GENEESMIDDELEN (GPP = GOOD PREPARATION PRACTICES).....	10
1.4 KWALITEITSCONTROLE	11
2. PERSONEEL	11
2.1 BEGINSELEN.....	11
2.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	12
2.3 OPLEIDING EN BIJ- EN NASCHOLING.....	12
2.4 HYGIËNE	12
3. GEBOUWEN EN APPARATUUR	13
3.1 BEGINSELEN.....	13
3.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	13
3.3 PRODUCTIERUIMTEN	14
3.4 OPSLAGRUIMTEN	14
3.5 KWALITEITSCONTROLERUIMTEN.....	15
3.6 BIJKOMSTIGE RUIMTEN.....	15
3.7 APPARATUUR	15
4. DOCUMENTATIE	16
4.1 BEGINSELEN.....	16
4.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	16
4.3 DOCUMENTATIE VOOR EX TEMPORE BEREIDE PRODUCTEN	17
4.4 DOCUMENTATIE VOOR REGELMATIG OF VOOR DE VOORRAAD BEREIDE PRODUCTEN 17	
4.4.1 <i>Specificaties</i>	18
4.4.2 <i>Instructies</i>	18
4.4.3 <i>Registers</i>	19
4.5 ALGEMENE PROCEDURES EN AANVULLENDE DOCUMENTATIE	20
5. PRODUCTIE	20
5.1 BEGINSELEN.....	20
5.2 ALGEMENE VOORSCHRIFTEN	21
5.3 VOORKOMING VAN KRUISCONTAMINATIE.....	21
5.4 PRODUCTVEILIGHEIDSEVALUATIE EN DEMONSTRATIE VAN GESCHIKTHEID ...	21
5.5 GRONDSTOFFEN	23
5.6 BEWERKINGSHANDELINGEN.....	23
5.7 VERPAKKINGSMATERIAAL	23

5.8	VERPAKKINGSHANDELINGEN.....	24
5.9	AFGEWEZEN, TERUGGEWONNEN EN TERUGGEZONDEN MATERIALEN EN PRODUCTEN	24
6.	KWALITEITSCONTROLE	24
6.1	BEGINSELEN.....	24
6.2	ALGEMENE VEREISTEN	25
6.3	BEMONSTERING.....	25
6.4	TESTEN.....	25
6.5	VRIJGAVE.....	27
7.	UITBESTEED WERK	27
7.1	BEGINSELEN.....	27
7.2	ALGEMENE VEREISTEN	28
7.3	OPDRACHTGEVER.....	28
7.4	OPDRACHTNEMER	28
8.	KLACHTEN EN TERUGROEPING VAN PRODUCTEN	29
8.1	BEGINSELEN.....	29
8.2	KWALITEITSPROBLEMEN	29
8.3	TERUGROEPINGEN.....	29
9.	ZELFEVALUATIES (INTERNE AUDIT).....	30
9.1	BEGINSELEN.....	30
	BIJLAGE 1 RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN	31
	INLEIDING	31
	PERSONEEL.....	32
	GEBOUWEN EN APPARATUUR.....	33
	KLEDING.....	36
	REINIGING	37
	DOCUMENTATIE	38
	STERIELE BEREIDING.....	38
	BEREIDING VAN TERMINAAL GESTERILISEERDE PRODUCTEN.....	39
	STOOMSTERILISATIE	39
	ASEPTISCHE BEWERKING.....	40
	KWALITEITSCONTROLE	42
	CONTROLE	43
	KWALIFICATIE "NIET IN GEBRUIK"	44
	OMGEVINGSCONTROLE "IN GEBRUIK"	44
	TESTGRENSSWAARDEN VOOR CONTROLE	46
	BIJLAGE 2	49
	RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN	49
	INLEIDING	49
	BEGINSEL.....	49
	GEBOUWEN EN APPARATUUR.....	49
	PRODUCTIE	50

Document geschiedenis

Aanneming door de Commissie	19 november 2007
Inwerkingtreding van versie PE 010-1	1 april 2008
Inwerkingtreding van versie PE 010-4	1 maart 2014

A. Inleiding

A.1 Doel

Het doel van deze gids is advies te geven over goede praktijken (Good Practices) voor de bereiding van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

A.2 Toepassingsgebied

Waar de PIC/S-gids PE 009 van toepassing is op de industriële vervaardiging van verhandelde geneesmiddelen, zijn de in deze gids gepresenteerde minimumeisen van toepassing op de bereiding van geneesmiddelen – normaal gesproken uitgevoerd door verzorgingsinstellingen – voor rechtstreekse levering aan patiënten.

Dit document vormde op het moment van publicatie een afspiegeling van de huidige stand van de wetenschap. Erkend wordt dat er andere aanvaardbare methoden bestaan dan die beschreven in deze gids, die voldoen aan de beginselen van deze gids. Met deze gids wordt geenszins beoogd de ontwikkeling te belemmeren van alternatieve systemen, nieuwe concepten of nieuwe technologieën die een mate van Kwaliteitsverzekering bieden die ten minste gelijkwaardig zijn aan deze uiteengezet in deze gids.

Bij het vaststellen van de mate waarin de in dit document vervatte bepalingen bindend zijn, moet altijd worden verwezen naar de door de relevante bevoegde autoriteit vastgestelde nationale wet- en regelgeving. Dit document vormt een op zichzelf staand document en dient te worden gebruikt voor aan PIC/S gerelateerde inspecties.

A.3 Verwijzing naar de GMP-richtsnoer voor de industrie (Good Manufacturing Practices Guide for industry)

Deze gids is opgedeeld in 9 hoofdstukken en volgt de indeling van de GMP-richtsnoer voor de industrie (PIC/S-document PE 009). De hoofdtekst wordt aangevuld met bijlagen die het hoofddeel van deze handleiding aanvullen en de daarin beschreven algemene regels specificeren voor de bereiding van bepaalde soorten geneesmiddelen, zoals steriele producten (bijlage 1) en niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven (bijlage 2). Het specificeren van de algemene regels kan bestaan uit het benadrukken van belangrijke punten van het hoofddeel, alsook

het aanvullen ervan met meer specifieke richtsnoeren voor de in de bijlage genoemde bijzondere situatie.

B. Verklarende woordenlijst

Veel van de definities in deze woordenlijst zijn identiek aan de definities van de PIC/S-gids PE 009 en zijn toegevoegd om de leesbaarheid van de tekst te bevorderen.

1. Actief bestanddeel

Elke substantie of elk mengsel van substanties waarvan het effect van een eindproduct is vastgesteld, of als zodanig optreedt.

2. Partij

Een gedefinieerde hoeveelheid grondstof, verpakkingsmateriaal of producten verwerkt in één proces of een reeks processen zodanig dat verwacht kan worden dat deze homogeen is.

3. Partijnummer

Een onderscheidende combinatie cijfers, symbolen en/of letters die een partij specifiek identificeert.

4. Bulkproduct

Elk product dat alle productiefasen doorlopen heeft behalve de eindverpakkingsfase.

5. Kalibratie

De reeks handelingen waarbij onder gespecificeerde voorwaarden het verband wordt vastgesteld tussen de waarden die worden aangegeven door een meetinstrument of meetsysteem, of de waarden belichaamd in een materiële maatstaf, en de overeenkomstige waarden van een referentienorm.

6. Schone ruimte (Clean room)

Een afgebakende ruimte met een gecontroleerde omgeving voor deeltjes- en microbiële contaminatie, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt gebruikt dat het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen wordt beperkt.

7. Gesloten procedure

Een procedure waarbij een steriel geneesmiddel wordt bereid door steriele bestanddelen of oplossingen naar een vooraf gesteriliseerd, gesloten recipiënt over te brengen, hetzij rechtstreeks of door middel van een steriel overbrengingsapparaat, zonder hierbij de oplossing bloot te stellen aan de externe omgeving.

8. Gecontroleerde werkruimte

Een afgesloten werkruimte die is uitgerust met geschikte luchtbehandelings- en filtersystemen, die op zodanige wijze is ontworpen en wordt geëxploiteerd, om het binnendringen, genereren en vasthouden van verontreinigende stoffen tot een vooraf vastgesteld niveau te beperken. Een gecontroleerde werkruimte kan ook worden gebruikt om de externe omgeving te beschermen tegen stoffen die hierin worden verwerkt, bijv. vaccins of cytostatica.

9. Kritieke zone

Dat deel van de gecontroleerde werkruimte waarin recipiënten worden geopend en

het geneesmiddel wordt blootgesteld. Deeltjes- en microbiologische contaminatie dienen te worden beperkt tot een niveau dat geschikt is voor het beoogde gebruik.

10. Kruiscontaminatie

Contaminatie van een stof of geneesmiddel met een andere stof of een ander geneesmiddel.

11. Afwijkingsrapport

Een afwijkingsrapport is een rapport met alle afwijkingen van standaardprocedures en documentatie die zich tijdens het bereidingsproces voordoen, en de daaruit voortvloeiende corrigerende maatregelen.

12. Extemporae bereiding

Een product dat na bereiding onmiddellijk wordt toegediend en niet wordt bewaard.

13. Vervaldatum

Het einde van de houdbaarheidstermijn, in niet-gecodeerde vorm, waarna het geneesmiddel niet mag worden gebruikt. Ook de "te gebruiken tot"-datum genoemd.

14. Eindproduct

Een geneesmiddel dat alle productiefasen heeft doorlopen, met inbegrip van het verpakken in zijn definitieve recipiënt.

15. Verzorgingsinstellingen

Instellingen die geneesmiddelen verstrekken aan hun eigen patiënten overeenkomstig de nationale wetgeving.

16. Tussenproduct

Een gedeeltelijk verwerkte stof die verdere bereidingsstappen moet doorlopen.

17. Vervaldatum na het openen

Het einde van de toedieningsperiode waarin een geneesmiddel kan worden ingenomen of toegediend nadat de verpakking is geopend, respectievelijk nadat een eerste dosis van het geneesmiddel uit de verpakking is gehaald.

18. Verpakking

Alle handelingen, waaronder vulling en etikettering, die een bulkproduct moet ondergaan om een eindproduct te worden.

Opmerking: Het steriel vullen zou normaal gesproken niet worden gezien als een onderdeel van het verpakkingsproces, waarin het bulkproduct de gevulde, maar niet de rechtstreeks verpakte primaire recipiënten betreft.

19. Verpakkingsmateriaal

Al het materiaal dat wordt gebruikt in de verpakking van een grondstof, tussenproduct of eindproduct, met uitzondering van eventuele buitenverpakking voor vervoer of verzending. Verpakkingsmateriaal wordt "primair" of "secundair" genoemd naargelang het bestemd is in rechtstreeks contact te staan met het product.

20. Bereiding

Alle handelingen voor de aankoop van materialen en producten, en de vervaardiging, kwaliteitsbeheersing, vrijgave, opslag en aflevering van geneesmiddelen en de bijbehorende controles.

Opmerking: De loutere voorziening van geneesmiddelen volgens de goedgekeurde

voorschriften en zonder enige farmaceutische technische kennis, wanneer geneesmiddelen worden bereid voor onmiddellijke toepassing (bijv. de oplossing van een poeder voor onmiddellijke toepassing volgens de instructies in de verpakkingbijsluiter van een toegelaten geneesmiddel), wordt normaal gesproken niet beschouwd als bereiding.

21. Bereiding

Het deel van de bereiding van een geneesmiddel waarmee de toedieningsvorm is gemeoid.

22. Productie

Deel van de bereiding: dit omvat alle processen en handelingen bij de bereiding van een geneesmiddel; van de ontvangst van de grondstoffen, via de bereiding en verpakking, tot de voltooiing ervan als eindproduct.

23. Supervisor productie

De verantwoordelijke voor het toezicht zou aanwezig moeten zijn op de afdeling waarin de productie plaatsvindt. Hij/zij zou op de hoogte moeten zijn van wat er gaande is en moet kunnen waarborgen dat het proces op de voorgeschreven wijze wordt uitgevoerd.

24. Producten voor onmiddellijk gebruik

Onmiddellijk na bereiding toe te dienen producten die niet gehouden of opgeslagen worden.

25. Farmaceutische isolator

Een lek dicht apparaat dat door middel van een afschermingstechnologie een afgesloten, gecontroleerde werkruimte biedt.

26. Kwalificatie

Het op risico gebaseerde systematisch en gedocumenteerd bewijs dat installaties, ruimten of apparatuur correct functioneren, geschikt zijn voor het beoogde doel en daadwerkelijk aan de verwachte resultaten voldoen.

27. Quarantaine

De status van grondstoffen of verpakkingsmateriaal, materialen en substanties, tussenproducten, bulkproducten of eindproducten die fysiek of door enig ander effectief middel zijn geïsoleerd in afwachting van de beslissing deze al dan niet vrij te geven of af te wijzen.

28. Verantwoordelijke voor vrijgave

De persoon die de bereide geneesmiddelen vrijgeeft. Deze persoon kan de Verantwoordelijke Persoon zijn.

29. Verantwoordelijke Persoon

De persoon die ultiem verantwoordelijk is voor alle bereidingsaspecten van geneesmiddelen, met inbegrip van de vrijgave ervan. Deze persoon moet een toereikende wetenschappelijke en technische opleiding genoten hebben en over voldoende ervaring beschikken om deze taak uit te voeren.

30. Risicobeoordeling

Bestaat uit het identificeren van gevaren en de analyse en evaluatie van de risico's van blootstelling aan deze gevaren. Kwalitatieve risicobeoordelingen beginnen met

een goed afgebakende beschrijving van het probleem of risicovraagstuk. Wanneer het betreffende risico goed afgebakend is, zullen een geschikt instrument voor risicobeheer en de benodigde soorten informatie om een oplossing te vinden voor het risicovraagstuk duidelijker herkenbaar zijn. Als hulp om de risico's duidelijk te definiëren voor risicobeoordeling, komen de volgende drie fundamentele vragen vaak van pas:

1. Wat zou er mis kunnen gaan?
2. Hoe waarschijnlijk is het dat het mis zal gaan(kans)?
3. Wat zijn de gevolgen (ernst)?

31. Zelfevaluatie (interne audit)

Een beoordeling uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van dezelfde organisatie om toe te zien op de geldigheid van het kwaliteitsverzekeringssysteem en de naleving van deze gids. De beoordeling kan worden uitgevoerd door de daartoe aangewezen bekwame persoon of personen uit de organisatie of met behulp van externe deskundigen.

32. Specificaties

Zie hoofdstuk 4.

33. Grondstoffen

Een substantie gebruikt voor de bereiding van een geneesmiddel, met uitzondering van verpakkingsmateriaal.

34. Stockvoorbereiding

Een product dat is bereid voor opslag en gereed is om te worden verstrekt.

35. Overbrengingsapparaat

Een vast of verwijderbaar apparaat waarmee materiaal in een recipiënt of een farmaceutisch isolator gebracht en eruit gehaald kan worden zonder het aan de externe omgeving bloot te stellen.

36. Geldigverklaring

Het risicogebaseerd, systematisch, overeenkomstig GMP en gedocumenteerd bewijs dat een vastgesteld proces daadwerkelijk op reproduceerbare wijze leidt tot de vereiste resultaten.

37. Werksessie

Een bepaalde periode waarin uit de beschikbare gegevens blijkt dat de juiste werkomstandigheden worden gehandhaafd.

1. Kwaliteitsverzekeringssysteem

1.1 Beginselen

Om de volksgezondheid te beschermen, moeten geneesmiddelen van hoge kwaliteit, veilig en effectief zijn. Zij moeten zo worden bereid, dat zij geschikt zijn voor het beoogde doel en dat de kwaliteit ervan op constante wijze voldoet aan de gestelde eisen. Om dit doel op betrouwbare wijze te bereiken, moet er een volledig ontworpen en correct toegepast kwaliteitsverzekeringssysteem komen waarin de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GMP = Good Manufacturing Practices), zoals beschreven in deze gids, zijn opgenomen. Het kwaliteitsverzekeringssysteem moet worden gedocumenteerd en de doeltreffendheid ervan moet worden gecontroleerd.

1.2 Kwaliteitsverzekering

1. Kwaliteitsverzekering vormt het totaal van georganiseerde regelingen waarmee getracht wordt te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde doel vereiste kwaliteit hebben. Zijn effectiviteit en geschiktheid moeten regelmatig beoordeeld worden.

2. Kwaliteitsverzekering garandeert dat:

- a. geneesmiddelen volgens de nieuwste stand van de wetenschap worden ontworpen en bereid;
- b. de productie en controles duidelijk worden gespecificeerd en uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP = Good Preparation Practice);
- c. geneesmiddelen alleen worden verstrekt indien ze correct zijn verwerkt, gecontroleerd en opgeslagen, in overeenstemming met de vastgestelde procedures, en worden vrijgegeven door een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave);
- d. adequate maatregelen zijn getroffen om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen op zodanige wijze worden vrijgegeven, opgeslagen en verwerkt dat de vereiste kwaliteit gedurende de houdbaarheidsstermijn ervan en de vervaldatum tijdens gebruik kan worden gewaarborgd;
- e. documentatiesystemen voorhanden zijn en onderhouden worden.

1.3 Goede bereidingspraktijken voor geneesmiddelen (GPP = Good Preparation Practices)

1. Goede bereidingspraktijken (GPP) is dat deel van het kwaliteitsverzekeringssysteem dat ervoor zorgt dat producten op constante wijze worden bereid volgens passende kwaliteitsnormen.

2 Om geneesmiddelen te bereiden van constante kwaliteit, moet aan de volgende basisvereisten worden voldaan:

- a. De medewerkers moeten in overeenstemming met hun functie gekwalificeerd en opgeleid zijn. Verantwoordelijkheden en bekwaamheden moeten duidelijk omschreven te zijn.
- b. De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor hun beoogde doel.
- c. Alle kwaliteitsverzekeringsprocessen moeten worden beoordeeld op hun geschiktheid en beschreven door passende voorschriften en procedures.
- d. Processen met betrekking tot de bereiding van geneesmiddelen moeten overeenkomstig de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP), zoals beschreven in deze gids, worden uitgevoerd. Uit de registers moet blijken dat alle vereiste stappen werden afgerond. De documentatie dient de volledige geschiedenis van een geneesmiddel te laten zien.
- e. De kwaliteit van de bereide producten moet worden beoordeeld. De beoordeling moet worden gedocumenteerd en doorgaans bestaan uit:
 - een overzicht van de bereidingsdocumentatie;
 - een vergelijking van de testresultaten, de omgevingsresultaten en in voorkomend geval de specificaties;
 - een beoordeling van eventuele afwijkingen.
- f. Geneesmiddelen worden uitsluitend vrijgegeven nadat een daartoe bekwaam persoon (d.w.z. de Verantwoordelijke Persoon of de Verantwoordelijke voor vrijgave) heeft vastgesteld dat deze aan alle gespecificeerde vereisten voldoen.
- g. Geneesmiddelen, grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten zodanig verwerkt en opgeslagen worden dat hun kwaliteit gedurende de houdbaarheidstermijn ervan wordt gewaarborgd. Klachten omtrent producten worden beoordeeld, de oorzaken van kwaliteitsgebreken moeten worden onderzocht, passende maatregelen tegen onjuiste bereidingen moeten worden getroffen en voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat de gebreken zich opnieuw voordoen.

1.4 Kwaliteitscontrole

Kwaliteitscontrole is dat deel van de goede bereidingspraktijken (GPP) dat zich bezighoudt met bemonstering, specificaties en tests en met de organisatie, documentatie en vrijgaveprocedures die ervoor zorgen dat de noodzakelijke en relevante tests daadwerkelijk worden uitgevoerd en dat grondstoffen en verpakkingsmateriaal, evenals tussenproducten en eindproducten, enkel worden vrijgegeven als de kwaliteit ervan voldoet aan de vereisten.

2. Personeel

2.1 Beginselen

De invoering en het beheer van een kwaliteitsverzekeringssysteem en de juiste bereiding van geneesmiddelen berust op het personeel. Hiervoor is er voldoende en bekwaam personeel nodig om alle taken uit te voeren. Individuele

verantwoordelijkheden moeten gedocumenteerd en duidelijk worden begrepen worden door de betrokkenen. Alle medewerkers moeten op de hoogte zijn van de beginselen van Goede Bereidingspraktijken (GPP) en het kwaliteitsverzekeringssysteem. Het personeel moet een initiële opleiding en bij- en nascholing krijgen, die onder meer de noodzakelijke hygiënevoorschriften moeten bevatten.

2.2 Algemene voorschriften

1. De Verantwoordelijke Persoon is verantwoordelijk voor de kwaliteit van de bereide geneesmiddelen en voor de naleving van deze richtsnoeren. Specifieke taken kunnen worden gedelegeerd aan daartoe voldoende bekwame personen (bijv. de Verantwoordelijke voor vrijgave, de hoofdverantwoordelijke voor productie). Bij afwezigheid van de Verantwoordelijke Persoon moet een plaatsvervanger aangewezen worden.
2. De inrichting voor bereidingen moet uit een toereikend aantal bekwame personeelsleden bestaan zodat de inkoop, opslag, productie, controle en vrijgave van geneesmiddelen volledig en naar behoren worden beheerd.
3. Het vaardigheidsniveau van personeelsleden zal afhangen van de taken en vereisten van de door de organisatie ondernomen activiteiten.
4. De inrichting voor bereiding moet over een organogram beschikken dat de organisatiestructuur weergeeft.
5. De taken en verantwoordelijkheden van alle personeelsleden, waaronder plaatsvervangers, moeten in een taak- of functiebeschrijving te worden vastgelegd.

2.3 Opleiding en bij- en nascholing

1. Nieuwe personeelsleden moeten vanaf de aanwerving continu opgeleid worden op alle terreinen die nodig zijn voor de uitvoering van hun taken.
2. Bij- en nascholing van het personeel moet aangeboden en gedocumenteerd worden, en kan intern of extern plaatsvinden.

2.4 Hygiëne

1. Voorschriften moeten beschikbaar zijn voor hygiënisch gedrag en geschikte kleding voor personeelsleden. Het personeel moet dienovereenkomstig worden opgeleid. Kleding moet geschikt zijn voor de uit te voeren activiteiten.
2. Het risico op contaminatie van het product door personeelsleden moet beperkt worden door middel van passende methoden. Het personeel moet de hoofdverantwoordelijke voor productie op de hoogte stellen van besmettelijke ziekten en open letsels op blootgestelde lichaamsoppervlakken. De hoofdverantwoordelijke voor productie beslist over de geschiktheid van de betrokken persoon om in de bereidingsruimte werkzaamheden uit te voeren, of over de specifieke beschermingsmaatregelen die moeten worden getroffen om contaminatie van het product te voorkomen. Als er geen toereikende bescherming mogelijk is, mag de persoon niet toegestaan worden bij de bereidingsactiviteiten te worden betrokken.

3. Er moet gegarandeerd worden dat er geen gevaar voor contaminatie bestaat, hetzij voor personeelsleden of producten. Eten, drinken of roken in de bereidingsruimte is niet toegestaan.

4. Er moeten passende voorzorgsmaatregelen genomen worden om contaminatie van het product door contact met de operator te voorkomen. Er moeten aanvullende beschermingsmaatregelen (bijv. desinfecteren van de handen, dragen van handschoenen, enz.) genomen worden voor geneesmiddelen die een verhoogd risico hebben op microbiologische contaminatie.

3. Gebouwen en apparatuur

3.1 Beginselen

De gebouwen en de apparatuur moeten geschikt zijn voor de beoogde activiteiten en mogen geen gevaar vormen voor de kwaliteit van het product.

3.2 Algemene voorschriften

1. De gebouwen en de apparatuur moeten op passende wijze ontworpen en gebouwd zijn, gebruikt, onderhouden en verbeterd worden, ervoor zorgend dat ze geschikt zijn voor de beoogde activiteiten, en om het risico op fouten te beperken. De capaciteit moet voldoende zijn om een logische werkstroom en een passende afscheiding van de werkzaamheden mogelijk te maken.

2. Om het risico op contaminatie – door kruiscontaminatie of de opeenhoping van stof en vuil bijvoorbeeld – te beperken, moeten terdege ontworpen gebouwen en apparaten en ook zorgvuldige en geschikte werktechnieken gebruikt worden. Het ontwerp moet een grondige reiniging mogelijk maken. Men moet bijzonder voorzichtig zijn tijdens het bemonsteren of tijdens het reinigen en, in voorkomend geval, het desinfecteren van apparatuur na reparatie of onderhoud.

3. Passende maatregelen moeten getroffen worden tegen het binnendringen van insecten en andere dieren (ongediertebestrijding).

4. Het wassen en schoonmaken mogen op zichzelf geen bron van contaminatie

vormen.

5. Productie-, opslag- en kwaliteitsbeheersingsruimten mogen uitsluitend toegankelijk zijn voor bevoegd personeel.

6. Omgevingsomstandigheden (temperatuur, luchtvochtigheid, licht) tijdens de productie, kwaliteitscontrole en opslag (met inbegrip van gekoelde opslag) moeten worden omschreven en gemonitord en, indien nodig, gecontroleerd. Monitoringresultaten moeten worden gedocumenteerd, beoordeeld en bewaard. Wanneer de omstandigheden buiten de vastgestelde limieten vallen, moeten er corrigerende maatregelen getroffen worden.

7. Alle ruimten moeten schoon, ordelijk en goed verlicht zijn.

3.3 Productieruimten

1. Productieruimten moeten op passende wijze kunnen worden afgescheiden van andere activiteiten.

2. De scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen (bijv. installaties voor droge en natte productie) moet overwogen worden. Indien de scheiding van ruimten voor bepaalde doseringsvormen niet mogelijk is, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende doseringsvormen tegelijkertijd worden gehanteerd.

3. Er moeten speciale ruimten voorzien worden voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca, bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en eventueel noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

4. Materiaal en producten moeten zodanig opgeslagen en gehanteerd worden dat de kans op het verwisselen van verschillende producten of de bestanddelen ervan minimaal is, dat kruiscontaminatie wordt vermeden en dat het risico op een ontbrekende of onjuist uitgevoerde bewerkingsstap wordt beperkt.

5. Ruimten voor weging en bemonstering moeten voldoende gescheiden worden van andere bereidingsruimten om kruiscontaminatie te voorkomen.

3.4 Opslagruimten

1. Opslagruimten moeten voldoende capaciteit hebben om het ordelijk opslaan van de verschillende soorten materialen en producten mogelijk te maken. Voorbeelden van deze soorten zijn: grondstoffen en verpakkingsmateriaal, tussenproducten en eindproducten, in quarantaine geplaatste, vrijgegeven, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen producten.

2. Grondstoffen en verpakkingsmateriaal moeten doorgaans opgeslagen worden buiten de bereidingsruimten, tenzij ze op adequate wijze gescheiden zijn.

3. In quarantaine geplaatste, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen

materialen en producten moeten opgeslagen worden in gescheiden ruimten en moeten als zodanig duidelijk gemarkeerd zijn.

4. De opslagomstandigheden (bijv. temperatuur, relatieve vochtigheid), die nodig zijn om te voorkomen dat ze de kwaliteit van het materiaal of het product nadelig beïnvloeden, moeten gespecificeerd en gecontroleerd worden. De controle moet toereikend zijn om de vastgestelde omstandigheden voor alle delen van de betreffende opslagruimte in stand te houden. De opslagruimten moeten uitgerust worden met registrerende meetinstrumenten of andere controleapparatuur die aangeven wanneer de vastgestelde omstandigheden niet in stand gehouden worden, zodanig dat buitengewone situaties beoordeeld kunnen worden en passende maatregelen genomen kunnen worden.

3.5 Kwaliteitscontrole ruimten

Kwaliteitscontrolewerkzaamheden moeten doorgaans in een speciale ruimte uitgevoerd worden. Indien dit niet mogelijk is, moeten er maatregelen getroffen worden om fouten en contaminatie te voorkomen.

3.6 Bijkomstige ruimten

1. Ontspanningsruimten en kantines moeten van andere ruimten zijn gescheiden.

2. Toiletten en faciliteiten voor het omkleden en wassen moeten gemakkelijk toegankelijk en toereikend voor het aantal gebruikers zijn. Toiletten mogen niet rechtstreeks toegankelijk zijn vanuit de productie- en opslagruimten.

3.7 Apparatuur

1. De bereidingsapparatuur moet ontworpen, geplaatst en onderhouden worden in overeenstemming met het beoogde doel.

2. De apparatuur moet zodanig worden gebouwd dat deze gemakkelijk en grondig kan worden gereinigd. De apparatuur moet schoon en droog opgeslagen worden.

3. Meet-, weeg- en regelapparatuur moeten de gewenste nauwkeurigheid hebben: de apparatuur moet geïjkt worden, op correcte werking gecontroleerd worden en op gezette tijden opnieuw geïjkt worden.

4. Apparatuur met gebreken moet uit de productie- en kwaliteitscontrole ruimten verwijderd worden of op zijn minst moet hierop duidelijk de tekst "buiten werking" worden aangebracht.

4. Documentatie

4.1 Beginselen

Goede documentatie op papier of in elektronische vorm vormt een essentieel onderdeel van het kwaliteitsborgingssysteem. Gemakkelijk te begrijpen en duidelijk geschreven documentatie voorkomt fouten ten gevolge van mondelinge communicatie en maakt het traceren van een bereid geneesmiddel mogelijk.

4.2 Algemene voorschriften

1. Kwaliteitsrelevante gegevens, met inbegrip van risicobeoordelingen, moeten gedocumenteerd worden.
2. De term documentatie omvat met name:
 - a. **Specificaties**

Er moeten voldoende geautoriseerde en gedateerde specificaties voor grondstoffen, verpakkingsmaterialen en eindproducten zijn; in voorkomend geval, moeten ze ook beschikbaar zijn voor tussenproducten of bulkproducten.
 - b. **Productspecifieke instructies**

Er moeten instructies betreffende de bewerking, verpakking, kwaliteitsbeheersing en vrijgave beschikbaar zijn om de samenstelling te beschrijven, waarin alle gebruikte grondstoffen en andere materialen worden gespecificeerd en alle bewerkings- en verpakkingshandelingen worden vastgesteld evenals kwaliteitsbeheersingstests en de vrijgave.
 - c. **Dossiers**

Documenten betreffende de bewerking, verpakking en kwaliteitsbeheersing waarin de kwaliteitsrelevante feiten van de geschiedenis van een geneesmiddel gedurende de bereiding zijn vastgelegd.
 - d. **Algemene procedures en aanvullende documentatie**

Instructies voor de uitvoering van gestandaardiseerde verrichtingen en ander bewijs, waarin de geschiedenis en de kwaliteit van een geneesmiddel worden beschreven. Voorbeelden hiervan zijn de beschrijving van goederenontvangst, bemonstering, referentiemonsters van bereide producten, tests, vrijgave, afwijzing, kalibratie, reiniging, ontsmetting, uitvoering van werkzaamheden op het gebied van hygiëne, opleiding van personeel en de werking van de apparatuur.
3. Alle specificaties, instructies en procedures moeten goedgekeurd, ondertekend en gedateerd worden door de eindverantwoordelijke of een door de Verantwoordelijke Persoon aangewezen persoon.
4. Alle schriftelijke documenten moeten leesbaar, duidelijk, ondubbelzinnig en up-to-date zijn. Elektronische dossiers moeten naar behoren worden beschermd

tegen ongeoorloofde wijzigingen en tegen gegevensverlies. De leesbaarheid van elektronisch opgeslagen gegevens moet gedurende de gehele bewaringstermijn gewaarborgd worden.

5. Het geheel van deze documenten moet zorgen voor de volledige traceerbaarheid van het bereidingsproces van een geneesmiddel.

6. Elke in een document aangebrachte wijziging moet ondertekend en gedateerd worden. De wijziging moet de lezing van de oorspronkelijke informatie mogelijk maken. De aanleiding tot wijzigingen moet duidelijk zijn. Er moeten gelijkwaardige maatregelen van toepassing zijn op elektronische dossiers.

7. Dossiers moeten gedurende een voldoende lange periode worden bijgehouden om aan de nationale wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.

4.3 Documentatie voor ex tempore bereide producten

1. Overeenkomstig de minimumvereisten moeten ex tempore bereide producten de naam, de sterkte en de vervaldatum vermelden. Er moeten goedgekeurde grondstoffen worden gebruikt, en er moet relevante documentatie beschikbaar zijn.

2. Het voorschrift kan de bewerkings- en verpakkingsinstructies vormen. Indien er geen specifieke instructie beschikbaar is, moet er een algemene instructie voor elk soort bereiding beschikbaar zijn, zoals de bereiding van capsules, zalven, enz.

3. Er moet een register worden bijgehouden van de belangrijkste bewerkings- en verpakkingsstappen, met inbegrip van de naam van de eindverantwoordelijke voor elke stap. Dit register moet, indien van toepassing, in overeenstemming zijn met hoofdstuk 4.4.3.

4.4 Documentatie voor regelmatig of voor de voorraad bereide producten

1. Voor geneesmiddelen die onder het toepassingsgebied van deze gids vallen, is er normaal gesproken geen door de regelgevende instanties goedgekeurd registratiedossier. Daarom moet productspecifieke documentatie (een productdossier) worden bewaard als producten op meer regelmatige basis ex tempore of voor stock worden bereid. Hieronder vallen specificaties, instructies en dossiers.

2. Om productspecifieke specificaties, instructies en procedures vast te stellen, moet vóór de bereiding een farmaceutische evaluatie van de therapeutische beweegredenen, de veiligheidsgegevens, de toxiciteit, de biofarmaceutische aspecten, de houdbaarheid en het productontwerp worden uitgevoerd.

3. Het productdossier moet ook een productbeoordeling bevatten (bijv. testgegevens betreffende kwaliteitscontrole, houdbaarheidsgegevens, validatiegegevens), zodra een product herhaaldelijk of over een langere periode

wordt gebruikt.

4.4.1 Specificaties

1. Voor grondstoffen en verpakkingsmateriaal alsook voor tussenproducten en eindproducten moeten goedgekeurde specificaties (bijvoorbeeld verwijzingen naar de farmacopee) beschikbaar zijn.

2. In de specificaties voor grondstoffen en, in voorkomend geval, voor verpakkingsmateriaal moet het volgende zijn opgenomen:

- a. naam (incl. verwijzing naar farmacopee, indien van toepassing);
- b. beschrijving;
- c. procedures voor bemonstering en tests met referenties;
- d. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
- e. indien van toepassing, voorschriften met betrekking tot opslag en voorzorgsmaatregelen;
- f. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation).

3. In de specificaties voor tussenproducten en eindproducten moet het volgende zijn opgenomen:

- a. naam;
- b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
- c. formule;
- d. verpakkingsdetails;
- e. instructie voor bemonstering en tests, of een verwijzing naar procedures;
- f. kwalitatieve en kwantitatieve voorschriften met de acceptatiegrenzen;
- g. opslagcondities, microbiologische voorschriften en eventuele speciale voorzorgsmaatregelen bij het hanteren, indien van toepassing;
- h. houdbaarheidstermijn (gebruikstermijn? In frans durée d'utilisation).

4.4.2 Instructies

Bewerkingsinstructies

1. Bewerkingsinstructies bevatten onder meer:

- a. productnaam;
- b. beschrijving van de doseringsvorm en concentratie;
- c. partijgrootte;
- d. soort en hoeveelheid van alle te gebruiken grondstoffen;
- e. verwacht rendement van tussenproducten en eindproducten;
- f. welomschreven instructies voor de bewerkingsstappen;
- g. instructies voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
- h. opslagomstandigheden (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

Verpakkingsinstructies

2. Verpakkingsinstructies bevatten onder meer:
 - a. productnaam;
 - b. doseringsvorm en concentratie;
 - c. verpakkingsgrootte;
 - d. etikettering of basislabel;
 - e. lijst van al het noodzakelijke verpakkingsmateriaal, met inbegrip van het soort, de specificatie, grootte en hoeveelheid;
 - f. welomschreven instructies voor de verpakkingsstappen;
 - g. voorschriften voor procesinterne controles met de acceptatiegrenzen;
 - h. opslagcondities (ook voor tussenproducten) en voorzorgsmaatregelen, indien van toepassing.

4.4.3 Registers

Bewerkings- en verpakkingsregisters

1. De bewerkings- en verpakkingsregisters moeten onder meer bevatten:
 - a. Kwalitatieve en kwantitatieve informatie over alle gebruikte materialen zoals het partijnummer van het gebruikte materiaal of andere referenties die de traceerbaarheid naar andere kwaliteitsgerelateerde documenten (bijv. product, analysenummer, certificaatnummer) mogelijk maken;
 - b. Identificatie van het product (waaronder het partijnummer en de bereidingsformule) en de bereidingsdatum;
 - c. Informatie over alle handelingen en waarnemingen, zoals documentatie over de reiniging, lijnvrijgave, weging, rendement van de tussenstappen, metingen en berekeningen alsook de bemonstering;
 - d. Registers betreffende partijspecifieke, procesinterne controles en over de behaalde resultaten;
 - e. Initialen of handtekening van de verantwoordelijke operator voor belangrijke bewerkingsstappen en -controles;
 - f. Elke afwijking van het goedgekeurde bewerkingsvoorschrift;
 - g. Rendement van eindproducten;
 - h. Een exemplaar van het gebruikte etiket;
 - i. Afstemming van etiketten;
 - j. Naam van de patiënt of de identificatie, indien van toepassing.
2. Het bewerkingsregister moet uiteindelijk worden beoordeeld en goedgekeurd door de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave, door het te dateren en te ondertekenen.

Kwaliteitscontroleregisters

3. Kwaliteitscontroleregisters bevatten onder meer:
 - a. productnaam;
 - b. doseringsvorm en concentratie;
 - c. partijnummer;

- d. bereider of leverancier;
- e. testmethode; afwijkingen van de methode moeten worden verantwoord;
- f. testresultaten; in voorkomend geval, het analysecertificaat van de bereider of leverancier, met inbegrip van de datum van de test;
- g. vervaldatum van de grondstoffen;
- h. datum van de test;
- i. initialen van de persoon die de test uitvoert;
- j. beslissing over vrijgave of afwijzing, inclusief de initialen van de Verantwoordelijke Persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave.

4.5 Algemene procedures en aanvullende documentatie

1. Schriftelijke procedures moeten in het bijzonder beschikbaar zijn voor:
 - a. ontvangst, bemonstering en vrijgave van grondstoffen en verpakkingsmateriaal;
 - b. vrijgave en afwijzing van tussenproducten en eindproducten, waaronder spoedvrijgave;
 - c. terugroepingen van eindproducten;
 - d. kalibratie en kwalificatie van apparatuur (bijv. autoclaven, heteluchtsterilisatoren, thermometers, weegschalen, apparatuur voor smeltpuntbepaling);
 - e. validatie van processen;
 - f. reiniging, ontsmetting en onderhoud van apparatuur (bijv. apparatuur voor demineralisatie van water, distillatieapparatuur, koelmachine) en installaties;
 - g. opleiding van personeel (bijv. in verband met de uitvoering van maatregelen op het gebied van hygiëne);
 - h. gebruik van apparatuur, indien van toepassing;
 - i. monitoringprocedures, met inbegrip van trends;
 - j. procedures voor te treffen maatregelen in geval van afwijkingen en klachten;
 - k. zelfevaluatie.
2. De resultaten van deze werkzaamheden moeten worden geregistreerd, bijv. voor documentatie die op een partij betrekking heeft, op een speciaal formulier of in een logboek.

5. Productie

5.1 Beginselen

Productiewerkzaamheden moeten de gewenste kwaliteit garanderen en moeten door competente personen worden uitgevoerd en onder hun toezicht vallen.

5.2 Algemene voorschriften

1. De productie moet worden uitgevoerd door hiervoor opgeleid personeel.
2. Grondstoffen moeten vóór gebruik worden goedgekeurd. De identiteit, het gewicht en de hoeveelheid van alle grondstoffen moeten door een tweede persoon of door een gevalideerd computersysteem (bijv. controle van streepjescodes) onafhankelijk worden gecontroleerd.
3. De productie moet, met uitzondering van de bereiding voor individuele patiënten, worden uitgevoerd op basis van een schriftelijke instructie waarin alle relevante processen uitvoerig staan beschreven.
4. Alle noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten zijn getroffen om verwisselingen te voorkomen.
5. De uitgevoerde processtappen moeten worden geregistreerd.
6. De apparatuur en het materiaal die voor alle handelingen worden gebruikt, moeten voor het beoogde gebruik geschikt zijn.
7. De producten en materialen moeten in alle bereidingsstappen worden beschermd tegen microbiële en andere contaminatie.
8. Tijdens de bereiding moeten alle producten te allen tijde worden geïdentificeerd. Etiketten of aanwijzingen op recipiënten en apparatuur moeten duidelijk en ondubbelzinnig zijn.
9. Tijdens de bereiding moet de operationele status (bijv. gereinigd, in gebruik) van de kamers en apparatuur te allen tijde duidelijk zijn.

5.3 Voorkoming van kruiscontaminatie

De noodzakelijke technische en organisatorische maatregelen moeten getroffen zijn om kruiscontaminatie te voorkomen.

5.4 Productveiligheidsevaluatie en demonstratie van geschiktheid

1. Het potentiële risico op schade aan de gezondheid in het geval van gebreken (bijv. kwaliteitsgebreken) varieert naargelang de verschillende soorten producten en moet daarom door een voldoendecompetent persoon worden beoordeeld en gedocumenteerd. Het potentiële risico wordt hoofdzakelijk beïnvloed door:

- a) De kans op het optreden van een fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- een lage concentratie van een niet-opgelost werkzaam bestanddeel (risico op onjuiste dosering vanwege niet-homogeniteit);
- een hoge vatbaarheid voor microbiële groei (risico op microbiële groei);

- langere opslag- of gebruikperiodes (risico op chemische ontbinding of microbiologische groei);
- het soort installatie waarin een product wordt bereid (risico op contaminatie in het geval van een niet-gecontroleerde werkomgeving);
- slechte werkmethoden (risico op verwisselingen of contaminatie).

b) De kans op het ontdekken van een mogelijke fout.

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- onvoldoende/afwezigheid controlemechanismen, zoals toezichts-, procesinterne en eindcontroles (risico op het niet ontdekken van fouten of gebreken).

c) De gevolgen van een mogelijke fout (gezondheidsrisico).

Voorbeelden van risicofactoren in dit verband zijn:

- de omvang van de verrichtte werkzaamheden (risico op een groter aantal getroffen patiënten vanwege ruim gebruik);
- het soort bereide product en de wijze van toediening, bijv. steriele, voor intraveneuze toepassingen bereide bereidingen (risico vanwege systemische gevolgen van microbiologische contaminaties);

Nadere informatie over de uitvoering van risicobeoordelingen kan worden gevonden in de ICH-richtlijn Q9 (kwaliteitsrisicobeheer).

2. De maatregelen die nodig zijn om het potentiële risico aan te pakken en de vereiste kwaliteit te garanderen, moeten genomen zijn.

3. De noodzaak om de geschiktheid van de getroffen maatregelen aan te tonen, hangt af van het geïdentificeerde potentiële risico en moet worden beoordeeld.

4. Indien het noodzakelijk wordt geacht de geschiktheid aan te tonen, moeten de daarmee verband houdende kwalificaties en validaties worden uitgevoerd. De beginselen "kwalificatie" en "validatie" worden beschreven in bijlage 15 van het PIC/S-document PE 009. Als hetzelfde proces wordt toegepast op een reeks producten (bijv. aseptische vulling van vergelijkbare afzonderlijke bereidingen), kan bij de validatiemethode eventueel de uitvoering van een enkele analyse op basis van een worstcasescenario worden overwogen, rekening houdend met de relevante criteria voor alle daarmee verband houdende producten. Deze werkwijze wordt "bracketing" genoemd.

5. Voordat een wijziging wordt aangebracht, moet in verband met de mate waarin een herkwalificatie of hervalidatie noodzakelijk is, door een voldoende competent persoon de invloed van wijzigingen aan geschikte installaties, ruimten en apparatuur, de invloed van wijzigingen in de samenstelling of in de kwaliteit van grondstoffen en de invloed van wijzigingen van gevalideerde processen op de kwaliteit worden beoordeeld.

6. De geschiktheid van bestaande validaties moet op gezette tijden worden gecontroleerd in overeenstemming met een vooraf vastgestelde procedure. Indien de validatie niet langer aanvaardbaar is, bijvoorbeeld als gevolg van een reeks kleine wijzigingen die afzonderlijk niet relevant werden geacht maar in combinatie van belang worden, moet het proces opnieuw worden gevalideerd.

5.5 Grondstoffen

1. Grondstoffen die worden gebruikt voor de bereiding van geneesmiddelen, moeten voldoen aan de betreffende specificaties.
2. Grondstoffen moeten worden opgeslagen in de originele recipiënten. Bij het overbrengen ervan naar andere recipiënten, moeten deze schoon zijn en worden voorzien van etiketten met alle partijspecifieke gegevens. De kwaliteit moet in dit verband gedurende de gehele gebruiksperiode worden gewaarborgd. Het mengen van verschillende partijen is niet toegestaan.
3. De datum van eerste opening moet worden vermeld voor grondstoffen met een korte houdbaarheidsdatum bij gebruik.
4. Verouderde en in onbruik geraakte grondstoffen moeten worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.6 Bewerkingshandelingen

1. Voordat enige bewerkingshandeling wordt gestart, is het van belang ervoor te zorgen (en te documenteren) dat de werkruimte en de apparatuur schoon en vrij van grondstoffen en producten zijn die niet voor deze huidige handeling vereist zijn, en dat alle apparatuur correct functioneert. Eventuele problemen moeten worden gemeld aan personeel op sleutelposities.
2. Tussenproducten moeten in de juiste omstandigheden worden opgeslagen en ondubbelzinnig worden geëtiketteerd.
3. Materiaal dat voor de productie overbodig is geraakt, moet doorgaans worden vernietigd. Het mag enkel weer aan de voorraad worden toegevoegd na een zorgvuldige controle. De registers moeten worden bijgehouden.

5.7 Verpakkingsmateriaal

1. Verpakkingsmateriaal mag enkel worden gebruikt indien het geschikt is voor het specifieke doel. Bovenal mag er geen gevaar bestaan dat geneesmiddelen negatief worden beïnvloed door de recipiënten of de sluitsystemen ervan. Het gebruikte verpakkingsmateriaal moet, in voorkomend geval, een antimicrobiële behandeling mogelijk maken en afdoende bescherming bieden tegen externe invloeden en eventuele contaminatie.
2. Etiketten moeten in overeenstemming zijn met nationale wetgeving en doorgaans de volgende gegevens bevatten:
 - a. productnaam;
 - b. doseringsvorm;
 - c. actieve farmaceutische bestanddelen en hoeveelheden;
 - d. inhoud (hoeveelheid, bijv. grammen, aantal tabletten, enz.);
 - e. partijnummer;
 - f. vervaldatum en, in voorkomend geval, toepassingsdatum;
 - g. bereider.

3. Verouderd en in onbruik geraakt verpakkingsmateriaal moet worden vernietigd en de verwijdering ervan geregistreerd.

5.8 Verpakkingshandelingen

1. De recipiënten moeten schoon zijn vóór gebruik.
2. Om verwisselingen of verkeerde etikettering uit te sluiten, moet de etikettering onmiddellijk volgen op het vullen en afsluiten. Zo niet, moet er voldoende zekerheid worden geboden.

5.9 Afgewezen, teruggewonnen en teruggezonden materialen en producten

1. Afgewezen materialen en producten moeten worden als zodanig worden gemarkeerd en in gescheiden ruimten worden opgeslagen.
2. Niet-conforme producten mogen enkel bij uitzondering worden herbewerkt en teruggewonnen, hetgeen door de eindverantwoordelijke moet worden goedgekeurd. Het moet in overeenstemming met schriftelijke operationele procedures zijn en worden geregistreerd. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, waarin de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit en de vervaldatum van het product zijn opgenomen alsook de vereiste voor eventuele aanvullende tests.
3. De eindverantwoordelijke of de verantwoordelijke voor vrijgave moet na het beoordelen van alle relevante documentatie (en resultaten van aanvullende tests) beslissen om herbewerkte of teruggewonnen producten al dan niet vrij te geven.
4. Toegediende producten die zijn teruggezonden en zich buiten de controle van de inrichting voor bereiding hebben begeven, moeten worden vernietigd tenzij er geen twijfel bestaat dat de kwaliteit ervan aanvaardbaar is. Ze kunnen bij wijze van uitzondering pas in aanmerking komen voor het herbewerken of terugwinnen nadat ze volgens een schriftelijke procedure kritisch zijn geëvalueerd onder de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke persoon of de verantwoordelijke voor vrijgave. Bij twijfel over de kwaliteit van het product, dient het niet geschikt te worden geacht voor het opnieuw vrijgeven of gebruiken. Alle getroffen maatregelen moeten naar behoren worden geregistreerd.

6. Kwaliteitscontrole

6.1 Beginselen

1. Kwaliteitscontrole zorgt ervoor dat aan alle vereisten met betrekking tot kwaliteit wordt voldaan.
2. Het zorgt er in het bijzonder voor dat de nodige tests worden uitgevoerd en dat producten enkel worden vrijgegeven als ze aan de kwaliteitseisen voldoen.
3. De reikwijdte van kwaliteitscontroletests moet rekening houden met de

houdbaarheidsgegevens en de fysieke kenmerken, en moet worden vastgesteld op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4).

4. Kwaliteitscontrole en vrijgave-activiteiten moeten onafhankelijk zijn van de bereidingsactiviteiten.

6.2 Algemene vereisten

1. De testapparatuur moet geschikt zijn voor het beoogde gebruik.

2. Alle handelingen moeten in overeenstemming met de vastgestelde procedures worden uitgevoerd en geregistreerd.

3. Testgegevens moeten minstens gedurende één jaar na de vervaldatum van de grondstoffen of van het eindproduct worden bijgehouden, afhankelijk van welke de langste is.

6.3 Bemonstering

1. Ter analyse genomen proefmonsters moeten representatief zijn voor het te testen materiaal.

2. Indien eindproducten worden onderworpen aan analytische controles, moet gedurende een passende termijn na de vervaldatum een geschikt aantal analytische referentiemonsters worden bewaard.

6.4 Testen

Testen van basismateriaal

1. De kwaliteitseisen en tests moeten aan de toepasselijke farmacopee voldoen. Indien in de farmacopee geen passende monografie is opgenomen, zijn andere farmacopees mogelijk van toepassing. Zo niet, moeten er formuleren of professionele normen worden gebruikt die mogelijk door de bevoegde autoriteit zijn erkend. Indien er geen officieel erkende normen bestaan, moet een norm worden vastgesteld op basis van plaatselijke onderzoeken of van gespecialiseerde literatuur. In het laatste geval moet de methode gevalideerd worden.

2. Bij de risicobeoordeling om het testen van basismateriaal te omlijnen, moet in acht genomen worden dat het bevestigen van de identiteit van de inhoud van elk recipiënt van bijzonder belang is. In elk geval moet het etiket en de onaantastbaarheid van elke recipiënt worden gecontroleerd. Er mag enkel naar partijcertificaten worden verwezen wanneer de betrouwbaarheid is gecontroleerd van de fabrikant of leverancier die het certificaat afgeeft.

3. Vrijgegeven eindproducten die worden gebruikt als grondstoffen, worden doorgaans niet getest.

Testen van eindproducten

4. De risicobeoordeling om het testen van eindproducten te omlijnen, moet

vooral de producteigenschappen, het gebruik van het product en de risico's in verband met de bereiding ervan in ogenschouw nemen.

5. Doorgaans wordt voor ex tempore bereide producten geen kwaliteitsbeheersingstest uitgevoerd.

Laboratoriumreagentia gebruikt voor het testen

6. Voor opslag bereide laboratoriumreagentia moeten met de bereidingsdatum en de vervaldatum worden gemarkeerd.

6.5 Vrijgave

1. De eindverantwoordelijke is uiteindelijk verantwoordelijk voor de kwaliteit van bereide en vrijgegeven geneesmiddelen. De daadwerkelijke vrijgave kan worden gedelegeerd aan een andere daartoe bevoegd persoon (bv. verantwoordelijke voor vrijgave).

2. Vrijgave van een product moet de verificatie omvatten dat de geneesmiddelen aan de geldende specificaties voldoen en dat zij zijn bereid in overeenstemming met geldige procedures en het principe van goede bereidingspraktijken beschreven in deze gids.

7. Uitbesteed werk

7.1 Beginselen

1. Afhankelijk van de lokale situatie en van de nationale wetgeving kan werk dat door een verzorgingsinstelling wordt uitbesteed, activiteiten omvatten die rechtstreeks te maken hebben met de bereiding, zoals het bewerken, het verpakken of de kwaliteitscontrole, maar ook diensten die niet rechtstreeks te maken hebben met de bereiding maar evengoed een aanzienlijk effect hebben op de kwaliteit van de bereide producten, of op eventuele voortgebrachte kwaliteitscontroleresultaten. Zulke diensten, die vaak aan een andere afdeling of organisatie worden uitbesteed, kunnen bestaan uit het volgende:

- a. onderhoud van het luchtbewerkingssysteem, watersystemen of andere nutsvoorzieningen;
- b. onderhoud van belangrijke apparatuur zoals isolators, laminaire luchtstroomkasten, sterilisatoren, weegschalen;
- c. sterilisatie van componenten en verbruiksgoederen, zoals dweilen, kleding, schalen;
- d. omgevingsmonitoringdiensten;
- e. levering van microbiologisch verbruiksgoederen (bijv. sedimentatieplaten);
- f. afvalverwerking;
- g. ongediertebestrijding.

2. Alle werkzaamheden die de kwaliteit van bereide producten kunnen beïnvloeden en die worden uitbesteed aan een derde partij, moeten het onderwerp zijn van een schriftelijke technische overeenkomst.

3. In een noodsituatie kan een afzonderlijk, ex tempore bereid geneesmiddel worden verkregen zonder een schriftelijke overeenkomst. Dit dient een uitzonderlijke gebeurtenis te zijn.

7.2 Algemene vereisten

1. Een technische “service level agreement” (overeenkomst) moet de details van de verrichte werkzaamheden, de specificaties waaraan het moet voldoen en de verantwoordelijkheden van iedere partij specificeren.
2. De overeenkomst moet worden geautoriseerd en ondertekend door de opdrachtnemer (d.w.z. de derde partij) en door de eindverantwoordelijke van de opdrachtgever.

7.3 Opdrachtgever

1. In de overeenkomst moet de opdrachtgever exact aangeven wat het vereiste dienstenniveau is en aan welke specificaties dit moet voldoen.
2. De opdrachtgever moet zich ervan verzekeren dat de opdrachtnemer competent is en – indien nodig – is geautoriseerd om de dienst met goed gevolg te leveren. De mate waarin de opdrachtnemers worden gecontroleerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden vastgesteld. In deze risicobeoordeling moet bestaand bewijs worden opgenomen dat een opdrachtnemer voldoet aan de overeenkomst en aan de wettelijke vereisten (bijv. goede bereidingspraktijken). Controles van opdrachtnemers moeten worden uitgevoerd door de Verantwoordelijke persoon of door een persoon die hiervoor is aangewezen door de Verantwoordelijke persoon.
3. Alle door de opdrachtnemer opgestelde rapporten die resultaten of uitgevoerde werkzaamheden samenvatten, moeten door de opdrachtgever formeel worden beoordeeld en geaccepteerd als in overeenstemming zijnde met de vereiste specificaties. Deze beoordeling en formele acceptatie moeten in detail worden uitgewerkt in procedures van het kwaliteitssysteem, en de procedures moeten aangeven wie er geautoriseerd is om deze rapporten te beoordelen en te accepteren.

7.4 Opdrachtnemer

1. Al het werk moet worden uitgevoerd volgens de overeenkomst.
2. Diensten of resultaten die niet in overeenstemming zijn met de vereiste specificaties, moeten worden gemeld aan de Verantwoordelijke persoon van de opdrachtgever.
3. De opdrachtnemer mag geen van de hem in het kader van de overeenkomst toevertrouwde werkzaamheden overdragen aan een derde zonder voorafgaande evaluatie en goedkeuring van de afspraken door de opdrachtgever. Afspraken tussen de opdrachtnemer en een derde tot stand zijn gekomen, moeten garanderen dat de voorbereidings- en kritieke informatie op dezelfde wijze ter beschikking worden gesteld als tussen de oorspronkelijke opdrachtgever en de opdrachtnemer.

8. Klachten en terugroeping van producten

8.1 Beginselen

Alle fouten, defecten, klachten en andere tekenen van kwaliteitsproblemen moeten op basis van een schriftelijke procedure zorgvuldig worden bestudeerd. Teneinde eindproducten met grote gebreken snel en effectief te kunnen terugroepen, moet een geschikte procedure worden ontwikkeld.

8.2 Kwaliteitsproblemen

1. Fouten, defecten, klachten en andere tekenen die wijzen op kwaliteitsproblemen, moeten worden onderzocht. Passende maatregelen moeten worden getroffen om ervoor te zorgen dat doeltreffende corrigerende actie wordt ondernomen. De bron en de inhoud van de gebreken, de genomen corrigerende maatregelen en de uitgevoerde tests moeten worden gedocumenteerd en aan het bereidingsverslag worden toegevoegd.

2. Wanneer het defect van een product is gemeld, moet overwogen worden om na te gaan of andere producten eveneens zijn getroffen en om de levering te staken totdat het probleem volledig is onderzocht.

8.3 Terugroepingen

1. Wanneer defecten potentieel gevaarlijk zijn voor de gezondheid, dient een terugroeping van het product onmiddellijk in gang te worden gezet en de bevoegde autoriteit zonder uitstel te worden geïnformeerd.

2. Een schriftelijke procedure voor terugroeping moet worden voorzien.

3. Teruggeroepen producten moeten als zodanig worden gemerkt en in afgescheiden ruimten worden opgeslagen. Er moet worden gegarandeerd dat zij niet per vergissing kunnen worden afgeleverd.

4. De voortgang van de terugroeping moet worden gedocumenteerd. Een eindrapport moet worden afgegeven, inclusief een overeenstemming tussen het aantal afgeleverde en teruggekregen producten. Het rapport moet gedurende vijf jaar worden bewaard, mits nationale regelgevingen geen andere bewaartermijnen vereisen.

9. Zelfevaluaties (interne audit)

9.1 Beginselen

1. Het kwaliteitsverzekeringssysteem, met inbegrip van personeelsaangelegenheden, ruimten, apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitsbeheersing, distributie van het geneesmiddel, regelingen voor de afwikkeling van klachten en uitbesteed werk, moeten op gezette tijden worden onderzocht om te verifiëren of zij in overeenstemming zijn met de beginselen van de goede bereidingspraktijken zoals beschreven in deze gids.
 2. Een programma van zelfcontrole moet worden opgezet, dat het type en de complexiteit van uitgevoerde activiteiten in ogenschouw neemt en dat een jaarlijks plan voor zelfcontrole omvat, met dossiers en bewijzen dat passende corrigerende maatregelen zijn getroffen.
 3. Zelfcontroles moeten op onafhankelijke en gedetailleerde wijze worden uitgevoerd door aangewezen bekwame personen.
-

BIJLAGE 1

RICHTSNOEREN BETREFFENDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE STERIELE BEREIDING VAN GENEESMIDDELEN

Inleiding

1. De steriele bereiding van geneesmiddelen omvat:
 - de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten;
 - de aseptische bereiding van producten.
2. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze richtsnoer en specificeert aanvullende regels voor de bereiding van steriele geneesmiddelen. De hoofdstukken in deze bijlage vermelden in eerste instantie de regels die van toepassing zijn op alle soorten steriele bereidingen die hierboven genoemd zijn en worden daarna – indien nodig – gevolgd door subsecties die specifieke richtsnoeren bevatten die enkel van toepassing zijn op één productcategorie.
3. Steriele bereidingen worden beschouwd als een categorie producten van een hoog risico, bijvoorbeeld door:
 - De verhoogde kans op microbiologische contaminatie voor producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - De hogere niveaus van microbiële vervuilende stoffen in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op systemische infectie die verband houdt met producten die worden bereid in ongecontroleerde omgevingen;
 - Het verhoogde risico op medicatiefouten bij het bereiden van injecties zonder toezicht door een apotheker.

De bereiding moet plaatsvinden in goed gecontroleerde omgevingen, gebruikmakend van goed vastgestelde, op kwaliteitsverzekering gebaseerde procedures. Dit vermindert het risico dat met deze producten verband houdt aanzienlijk.

4. Voor afzonderlijke soorten producten zijn voorbeelden van hun meer specifieke risicofactoren:

Cytotoxische stoffen en radiofarmaca: Hoog niveau van gevaar voor de operator die het product bereidt en hoog risico op bereidingsfouten.

Totale parenterale voedingsoplossingen: Kan erg complex zijn afhankelijk van de formules en het aantal toevoegingen; er bestaat ook een hoog risico op microbiële contaminatie en een hoog risico op bereidingsfouten.

Ruggenprikken en cardioplegische oplossingen: Hoog risico in verband met microbiële contaminatie.

Infusen en loophulpmiddelen (bijv. door de patiënt gecontroleerde analgesie): Risico op microbiële groei; sommige producten kunnen gedurende lange perioden worden toegediend bij temperaturen die tijdens de toediening

op of nabij de lichaamstemperatuur liggen; technische complexiteit is ook een risico. **Infusies, injectiespuiten en mini-infuuszakken:** Risico op bereidingsfouten en microbiële contaminatie. Sommige oplossingen kunnen de groei van bacteriën en/of schimmels bevorderen. Sommige oplossingen kunnen gedurende zeer lange perioden worden toegediend.

Irrigaties (behalve oftalmische): Duur van de toediening.

Bereidingen voor het oog – niet-geconserveerd of geconserveerd: Risico op microbiële groei; complexiteit; risico op bereidingsfouten.

Andere (bijv. biologische stoffen, factor VIII): Moeten per product worden beoordeeld.

SECTIE 1

Personeel

5. De verantwoordelijke persoon moet over relevante kennis beschikken, actuele praktische en theoretische ervaring in de bereiding van steriele producten hebben en een passende opleiding in microbiologie hebben gevolgd.
6. Alle steriele bereidingen moeten worden uitgevoerd door voldoende opgeleid personeel. Productie supervisors van steriele bereidingsactiviteiten moeten daartoe bevoegd zijn en moeten schriftelijk toestemming hebben gekregen van de verantwoordelijke persoon.
7. Alle personeelsleden die in de steriele bewerking werken, moeten volledig bewust gemaakt worden van de mogelijke gevolgen van een eventuele afwijking van gevalideerde procedures, zowel voor de integriteit van het product als voor de patiënt. De kritische aard van het proces moet regelmatig in herinnering worden gebracht.
8. Voordat steriele werkzaamheden worden aangevangen, moeten alle medewerkers voldoende worden opgeleid en hun bekwaamheid worden beoordeeld. In het bijzonder moeten radiofarmaceutische medewerkers passende opleiding in de nationale wetgeving op het gebied van ioniserende stralingsvoorschriften te hebben gevolgd.
9. Alle medewerkers moeten een opleiding krijgen die hen zal voorzien van:
 - a) voldoende kennis van goede fabricagepraktijken of goede bereidingspraktijken;
 - b) kennis van lokale werkwijzen, met inbegrip van gezondheid en veiligheid;
 - c) bekwaamheid in de benodigde steriele vaardigheden;
 - d) kennis van farmaceutische microbiologie;
 - e) praktijkkennis van de afdeling, de producten en de aangeboden diensten.
10. Regelmatige beoordelingen van de bekwaamheid van ieder personeelslid om steriele handelingen te verrichten, moeten worden uitgevoerd, en er moet waar nodig worden voorzien in bij- of herscholing.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

11. Toezichthoudend personeel binnen de afdeling voor aseptische bereiding moet kennis hebben van schone ruimte en van de technologie van apparaten voor schone lucht in combinatie met grondige kennis van alle bijzondere ontwerpaspecten in hun afdelingen, bijv. ventilatiesystemen, plaatsing en klasse van HEPA-filters, type werkstations, ontwerp van isolators, enz.
12. Personeelsleden die betrokken zijn bij aseptische bewerkingen moeten beschikken over specifieke bekwaamheden en vaardigheden op het gebied van aseptische technieken. Hun aseptische technieken moeten op regelmatige wijze worden beoordeeld door het uitvoeren van processimulaties (*media fill*) (zie sectie 4). De rechtvaardiging van de frequentie van deze periodieke beoordelingen moet worden gedocumenteerd. Dit moet worden aangevuld met regelmatige observatie van aseptische technieken om ervoor te zorgen dat de operator op nauwkeurige en veilige wijze doseringseenheden kan bereiden.

SECTIE 2

Gebouwen en apparatuur

13. Gebouwen moeten zich in een omgeving bevinden die, wanneer samen met de maatregelen ter bescherming van de bereiding in ogenschouw genomen, minimale risico's vormt voor de contaminatie van materialen of producten. In het geval van de bereiding van cytostatica en radiofarmaca dienen er tevens maatregelen te worden genomen om de operator te beschermen tegen de materialen die worden gehanteerd.

Schone ruimten (clean room) voor de bereiding van steriele producten worden ingedeeld in 4 klassen (A, B, C en D) overeenkomstig de vereiste eigenschappen van de omgeving (zie sectie 6). Het niveau van classificatie van een ruimte dient overeenkomstig de uitgevoerde activiteiten en de bereide producten te worden gespecificeerd.

Dienovereenkomstig dienen voor elke schone ruimte of reeks schone ruimten (clean room) "in gebruik zijnde" omstandigheden (de installatie is in gebruik in de gedefinieerde operationele modus met het gespecificeerde aantal werkzame medewerkers) en "niet in gebruik zijnde" omstandigheden (volledige installatie met productieapparatuur maar zonder medewerkers, d.w.z. onbemand) te worden gespecificeerd. Geschikte luchtfiltering (HEPA-eindfilters voor klassen A, B en C) en een toereikend aantal luchtvervangingen (zie sectie 6) dienen te worden gedefinieerd om aan de gespecificeerde omstandigheden te voldoen. Om te voldoen aan de "in gebruik zijnde" omstandigheden, dienen deze ruimten te worden ontworpen om na een korte "schoonmaakperiode" van 15-20 minuten (richtwaarde) na afronding van de werkzaamheden aan de "niet in gebruik zijnde" omstandigheden te voldoen.

14. Steriele bereidingen dienen te worden uitgevoerd in speciale schone ruimten (clean room) die beschikken over luchtsluizen die de toegang voor personeelsleden, materiaal en apparatuur mogelijk maken. Kleedkamers moeten worden ontworpen als luchtsluizen.

15. De plaats en het gebruik van spoelbakken moeten zorgvuldig worden overwogen, aangezien zij mogelijk microbiologische contaminatie kunnen veroorzaken. Er dienen geen spoelbakken of handwasgelegenheden beschikbaar te zijn in de bereidingsruimten of in de laatste fase van de kleedkamers. Indien ze in aangrenzende ruimten aanwezig zijn, moeten zij regelmatig gecontroleerd en gedesinfecteerd worden.
16. Standaardwerkwijzen (SOP's= Standard Operating Procedures) moeten worden opgesteld en ingevoerd voor alle apparatuur die wordt gebruikt voor verwerking.
17. Indien van toepassing dient apparatuur regelmatig te worden gekalibreerd en de nauwkeurigheid van volumemeters te worden gecontroleerd.

Bijzondere vereisten voor de bereiding van terminaal gesteriliseerde producten:

18. Bereiding van componenten en de meeste producten moet plaatsvinden in ten minste een klasse D-omgeving om het risico op microbiële en deeltjescontaminatie te beperken. Indien er een ongebruikelijk microbiologisch risico aan het product verbonden is, bijvoorbeeld omdat het product microbiële groei actief ondersteunt, of omdat het vóór sterilisatie gedurende een lange periode wordt bewaard, of omdat het wordt verwerkt in niet-afgesloten vaten, moet bereiding plaatsvinden in een klasse C-omgeving.

Het vullen van producten voor terminale sterilisatie moet plaatsvinden in ten minste een klasse C-omgeving.

Indien een product wordt blootgesteld aan een ongebruikelijk risico op contaminatie uit de omgeving, bijvoorbeeld omdat het vullen traag verloopt of omdat de recipiënten een brede hals hebben, of omdat ze noodzakelijkerwijs langer dan enkele seconden worden blootgesteld voordat ze worden verzegeld, moet het vullen plaatsvinden in een klasse A-zone met ten minste een klasse C-achtergrond. Het bereidings- en vulproces voor zalven, crèmes, suspensies en emulsies moet over het algemeen plaatsvinden in een klasse C-omgeving voordat eindsterilisatie plaatsvindt.

In tabel 2.1 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor terminaal gesteriliseerde producten die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.1

Klasse	Voorbeelden van werkzaamheden voor terminaal gesteriliseerde producten
A	Vullen van producten bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico
C	Bereiding van oplossingen bij ongebruikelijke blootstelling aan een risico. Vullen van producten
D	Bereiding van oplossingen en componenten voor latere vulling

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

19. Componenten moeten na het wassen worden bewerkt in ten minste een klasse D-omgeving. Het bewerken van steriele grondstoffen en componenten moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, tenzij die later in het proces worden onderworpen aan sterilisatie of filtratie door een filter dat micro-organismen tegenhoudt.

Bereiding van oplossingen die gedurende het proces steriel gefilterd dienen te worden, moet plaatsvinden in een klasse C-omgeving; indien deze niet worden gefilterd, moet de bereiding van materialen en producten plaatsvinden in een klasse A-omgeving.

Het bewerken en vullen van aseptisch bereide producten (open en gesloten procedures) moet plaatsvinden in een klasse A-omgeving, in een laminaire luchtstroomkast (LAF) of in een farmaceutische isolator onder positieve druk. De ruimte moet een positieve druk (ideaal 10 – 15 Pascal) en luchtstroom hebben ten opzichte van de aangrenzende ruimten van een lagere klasse om het product te beschermen tegen contaminatie.

In tabel 2.2 worden voorbeelden gegeven van handelingen voor aseptische bereidingen die in de verschillende klassen moeten worden uitgevoerd.

Tabel 2.2

Klasse	Voorbeelden van handelingen voor aseptische bereidingen
A	Aseptische bereiding en vulling
C	Bereiding van oplossingen die gefilterd moeten worden
D	Bewerking van componenten na het wassen

20. Bereiding onder negatieve druk, waardoor de operator en de omgeving worden beschermd tegen contaminatie, moet enkel worden toegepast voor de bereiding van gevaarlijke farmaca (bijv. cytotoxische medicijnen, radiofarmaca en radioactief gemerkte bloedproducten), samen met passende voorzorgsmaatregelen tegen contaminatie van het geneesmiddel (bijv. een juiste luchtkwaliteit van de achtergrondruimte, luchtsluissystemen onder positieve druk).

Laminaire luchtstroomkasten zijn niet geschikt voor de bereiding van gevaarlijke geneesmiddelen. In plaats daarvan moeten bioveiligheidskasten worden gebruikt, met een verticale, neerwaartse luchtstroming die verticaal vanuit de kast en niet richting de operator wordt uitgestoten.

21. Aangezien er geen sprake is van terminale sterilisatie van aseptische producten, is de microbiologische omgeving waarin ze worden bereid van cruciaal belang. De omgeving moet daarom worden beheerst en mag enkel voor bevoegde personen toegankelijk zijn. Tenzij er een goede reden voorhanden is, moet de achtergrondomgeving voor laminaire luchtstroomkasten en bioveiligheidskasten voldoen aan klasse B-vereisten, waarbij klasse D is vereist voor farmaceutische isolators.

Eventuele rechtvaardigingen voor achtergrondomgevingen van een lagere klasse moeten op een gedocumenteerde risicobeoordeling zijn gebaseerd, welke met

grote zorg moet worden uitgevoerd. Mogelijke factoren die bij een dergelijke risicobeoordeling in ogenschouw kunnen worden genomen, omvatten:

- tijd tussen bereiding en gebruik;
- gebruik van een gesloten systeem (zie verklarende woordenlijst);
- aard en samenstelling van het product.

In tabel 2.3 wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen minimale klassen.

Tabel 2.3

	Werkomgeving	Achtergrondomgeving
Laminaire luchtstroomkast/bio- veiligheidskast	Klasse A	Klasse B
isolators	Klasse A	Klasse D

22. Om het risico op kruiscontaminatie tot een minimum te beperken, moeten er hiervoor bestemde faciliteiten zijn. Er dienen ruimten te worden voorzien voor gevaarlijke producten, waaronder cytostatica, penicillines, biologische producten, radiofarmaca en bloedproducten. In uitzonderlijke gevallen kan het principe van *campaign working* aanvaardbaar zijn, op voorwaarde dat er specifieke voorzorgsmaatregelen zijn getroffen en de noodzakelijke risicobeoordelingen zijn uitgevoerd.

Kleding

23. De kleding en de kwaliteit ervan moeten geschikt zijn voor het proces en de klasse van de werkruimte. Het dient op een wijze te worden gedragen die het product beschermt tegen contaminatie.

Speciale kleding moet worden gedragen in ruimten die worden gebruikt om bloedproducten, radiofarmaca en levende virussen te bewerken.

Hieronder volgt de omschrijving van kleding die vereist is voor iedere klasse:

- Klasse D: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Een algeheel beschermend pak en geschikte schoenen of overschoenen moeten worden gedragen. Passende maatregelen moeten worden getroffen om contaminatie te voorkomen die van buiten de schone ruimte (clean room) afkomstig is.
- Klasse C: Haar, armen en eventueel baard en snor moeten worden bedekt. Er moet een broekpak uit één of twee delen, afgebonden om de polsen en met een hoge kraag, en geschikte schoenen of overschoenen worden gedragen. Deze mogen praktisch geen vezels of fijnstof verspreiden.
- Klasse A/B: Hoofddeksels moeten het haar en eventueel ook baard en snor volledig afschermen; ze moeten in de kraag van het pak geschoven worden; een gezichtsmasker moet worden gedragen om

het verspreiden van druppeltjes te voorkomen.

Er moeten geschikte, gesteriliseerde, poedervrije, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel worden gedragen. De onderkant van broekspijpen moet in het schoeisel worden geschoven en de mouwen van kleding in de handschoenen. De beschermende kleding mag praktisch geen vezels of fijnstof verspreiden, en moet deeltjes vasthouden die door het lichaam worden verspreid.

24. Buitenkleding mag niet worden binnengebracht in kleedkamers die leiden naar ruimten van klasse B en klasse C. Elke medewerker in een klasse A/B-ruimte moet bij elke werksessie worden voorzien van schone, steriele (gesteriliseerd of op passende wijze gedesinfecteerd) beschermende kleding. Handschoenen moeten gedurende de handelingen regelmatig worden ontsmet. Maskers en handschoenen moeten ten minste bij iedere werksessie worden vervangen.

Bijzondere vereisten voor aseptische bereidingsactiviteiten:

25. Het is belangrijk om visueel te controleren dat kleding in goede staat is en dat de naden zijn afgesloten. Periodieke controle voor deeltjes en biologische belasting (bioburden) (petrischalen) moet worden overwogen (zie sectie 6). De rechtvaardiging voor de frequentie van deze periodieke tests moet worden gedocumenteerd.

De frequentie van het wassen van kleding moet geschikt zijn voor de ondernomen activiteit en het gebruik van biocide producten of gammabestraling moeten worden gebruikt voor ruimten van respectievelijk klasse C en B.

Reiniging

26. Schone ruimten (clean room) moeten regelmatig worden gereinigd volgens een gedocumenteerde en goedgekeurde procedure. Alle personeelsleden die reinigingsstaken uitvoeren, moeten een gedocumenteerde opleiding hebben gekregen, met inbegrip van de relevante onderdelen van GMP, en moeten als bekwaam zijn beoordeeld voordat zij alleen mogen werken.
27. Speciale apparatuur moet worden gebruikt en opgeslagen om microbiologische contaminatie tot een minimum te beperken. Dweilkoppen moeten na elke reiniging worden weggegooid of opnieuw worden gesteriliseerd.
28. Reinigings- en ontsmettingsmiddelen moeten vrij zijn van levensvatbare micro-organismen, en die welke in ruimten van klasse A en B worden gebruikt, moeten steriel en sporenvrij zijn.
29. De effectiviteit van de reiniging moet routinematig worden aangetoond, door middel van het nemen van microbiologische oppervlakte monsters, bijv. petrischalen of swab-sticks.
30. Het periodieke gebruik van sporendodende reinigingsmiddelen moet worden overwogen om contaminatie van sporenvormende micro-organismen te beperken.
31. Virusdodende reinigingsmiddelen moeten worden gebruikt voor het ontsmetten van ruimten waarin handelingen worden verricht op bloedproducten of virussen.

32. Voor steriele alcohol sprays en andere materialen die schone ruimten (clean room) worden binnengebracht, moet een vervaldatum bij gebruik worden bepaald.

SECTIE 3

Documentatie

Algemene kwesties

33. De algemene GMP-richtsnoeren betreffende documentatie moeten van toepassing zijn op alle kwaliteitssystemen die verband houden met steriele bereiding.

Bereidingsinstructies en bereidingsverslagen

34. Individuele bereidingsinstructies en bereidingsverslagen die zijn overgenomen uit een naar behoren goedgekeurd basisformaat, moeten worden gehanteerd en voorafgaand aan het gebruik ervan zijn goedgekeurd. Ze moeten voldoende gedetailleerd zijn om grondstoffen en componenten te kunnen traceren om een controlespoor voor het product tot stand te brengen.
35. Afgesloten bereidingsdossiers moeten gedurende lang genoeg worden bijgehouden om aan de wettelijke eisen te voldoen. In elk geval moeten zij ten minste gedurende één jaar na de vervaldatum van het betreffende eindproduct worden bijgehouden. Procedures en bereidingsinstructies (waaronder voorschriften) moeten na het gebruik ervan minstens vijf jaar worden bewaard.
36. Bereidingsinstructies en -verslagen zullen verschillen voor iedere unit en moeten worden ontworpen op een manier die de mogelijkheid van transcriptiefouten minimaliseert. Verwerkingsinstructies en -verslagen kunnen in één document worden gecombineerd ("werkbladen"). Bewerkingsdocumentatie moet voldoen aan de vereisten zoals vermeld in hoofdstuk 4.4 van het hoofddeel van deze gids.

SECTIE 4

Steriele bereiding

37. Alle handelingsstappen in het steriele proces moeten worden gecontroleerd door alomvattende standaardwerkwijzen (SOP = Standard Operating Procedure) om te verzekeren dat de uitkomst van het proces een steriel product is van de gewenste kwaliteit.
38. Alle sterilisatieprocessen moeten worden gevalideerd. De doeltreffendheid van nieuwe procedures moet worden gevalideerd en de validatie moet op vaste tijdstippen worden gecontroleerd op basis van de prestatiegeschiedenis of wanneer er een significante verandering wordt aangebracht in het proces of aan de apparatuur.
39. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar gevallen waarin de gekozen methode van sterilisatie niet beschreven is in de huidige uitgave van de farmacopee, of wanneer deze wordt gebruikt voor een product dat geen eenvoudige waterige of olieachtige oplossing is.
40. De bereiding van verschillende producten met verschillende formuleringen, in hetzelfde werkstation op hetzelfde moment, moet worden vermeden. Alvorens de volgende activiteit aan te vangen, moet een lijnvrijgave worden uitgevoerd,

d.w.z. alle materialen moeten worden verwijderd uit de ruimte om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Indien een reeks van gelijksoortige producten gedurende dezelfde werksessie voor een groep patiënten (bijv. verschillende concentraties van een cytotoxische bereiding) wordt bereid, moet bijzonder aandachtig gewerkt worden om fouten te voorkomen.

41. In het geval er zich meer dan één werkstation in een ruimte bevindt, moet er een gedocumenteerde risicobeoordeling worden uitgevoerd voordat verschillende producten tegelijkertijd worden gehanteerd.

Bereiding van terminaal gesteriliseerde producten

42. Voorzorgsmaatregelen om contaminatie tot een minimum te beperken, moeten gedurende alle bewerkingsfasen worden genomen.
43. Microbiologische contaminatie van grondstoffen moet minimaal zijn.
44. Materialen die mogelijk vezels kunnen loslaten, moeten in schone ruimten tot een minimum worden beperkt.
45. Waar passend moeten maatregelen worden getroffen om deeltjescontaminatie van het eindproduct tot een minimum te beperken.
46. Componenten, recipiënten en apparatuur moeten na het laatste reinigingsproces op een zodanige manier worden gehanteerd dat zij niet opnieuw gecontamineerd raken.

Stoomsterilisatie

47. Sterilisatieverslagen moeten voor elke sterilisatiecyclus beschikbaar zijn. Ze moeten worden goedgekeurd als onderdeel van de vrijgaveprocedure.
48. Voor effectieve sterilisatie moet het geheel aan materialen aan de vereiste behandeling worden onderworpen en het proces moet zodanig worden ontworpen dat dit wordt bereikt. De geldigheid van het proces moet aanvankelijk en vervolgens op regelmatige basis worden gecontroleerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces.
49. Gevalideerde ladingspatronen moeten worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om foto's of gedetailleerde tekeningen in procedures te gebruiken om te verzekeren dat ladingen op consistente wijzen worden verpakt.
50. De temperatuur en de druk moeten gedurende iedere sterilisatiecyclus worden vastgelegd en periodiek worden geverifieerd door middel van stoomtabellen. De onafhankelijke temperatuur- en drukmeters op een autoclaaf moet op de helft van de cyclus worden gecontroleerd en vastgelegd en ter vergelijking met de waarden in de grafiek worden vergeleken.
51. Luchtverwijderingstests en lekkagetests op de kamer moeten ook regelmatig worden uitgevoerd met poreuze beladingscycli.
52. Schone stoom moet worden gebruikt indien wordt verwacht dat er sprake kan zijn van contact met kritieke oppervlakken. Stoomkwaliteitstesten moeten periodiek worden uitgevoerd, met inbegrip van oververhitting, de waarde van

stoomdroogte en tests voor niet-condenseerbare gassen.

53. Thermische indicatoren moeten worden gebruikt om aan te geven of een lading is gesteriliseerd (om verwisseling met niet-steriele producten te voorkomen).

Aseptische bewerking

54. De belangrijkste elementen van het aseptische proces omvatten:
- a) Handhaving van de integriteit van de aseptische bewerkingsruimte, en verzorging van het werkstation en de omgeving ervan;
 - b) Hantering en bereiding van grondstoffen, in het bijzonder ontsmettingsprocessen;
 - c) Binnenkomst van materialen in de bewerkingsruimte;
 - d) Standaard aseptische bewerkingstechnieken, met inbegrip van niet-aanraking van kritische oppervlakken, het correct positioneren van materialen in de laminaire luchtstroom en het gebruik van specifieke apparatuur en de regelmatige ontsmetting van handschoenen;
 - e) Scheiding en stroom van materialen om te garanderen dat er geen onopzettelijke kruiscontaminatie of verwisseling van voorschriften of producten plaatsvindt;
 - f) Verwijdering van product en afvalmateriaal uit de bewerkingsruimte;
 - g) Alle aseptische bewerkingen moeten worden uitgevoerd door bekwame medewerkers, die door de verantwoordelijke persoon zijn geautoriseerd om hun werk uit te voeren;
 - h) Het aantal mensen dat aanwezig is in de ruimte moet tot een minimum worden beperkt (wanneer er "media fill" worden gedaan, moet echter een zo groot mogelijk aantal mensen aanwezig zijn om zo een worstcase-uitdaging te creëren);
 - i) Enkel steriele materialen mogen ruimten van klasse A of B worden binnengebracht, bijv. sedimentatieplaten, swab-sticks en reinigingsmiddelen. Productoplossingen die niet steriel zijn, moeten worden gefilterd door een steriel filter met een nominale poriegrootte van 0,22 micron (of minder) alvorens een ruimte van klasse A of B te worden binnengebracht. Indien dit niet mogelijk is, dienen passende maatregelen voor decontaminatie te worden getroffen.
55. De procesvalidatie van aseptische procedures moet worden uitgevoerd met een cultuurvloeistof of een soortgelijke voedingsbodem om de aseptische procedure na te bootsen (media fill) en moet aanvankelijk en vervolgens regelmatig worden uitgevoerd, overeenkomstig het risico, en wanneer significante wijzigingen zijn aangebracht aan de apparatuur of in het proces. De processimulatietest moet zo nauwkeurig mogelijk routinematige, aseptische procedures nabootsen (d.w.z. handelingen die doorgaans worden uitgevoerd) en alle kritieke productiestappen omvatten. De voedingsbodem moet worden gekozen op basis van de doseringsvorm van het product en de selectiviteit,

helderheid, concentratie en geschiktheid voor sterilisatie van de voedingsbodem.

56. Flacons voor processimulatie (media fill) moeten bij een geschikte temperatuur worden geïncubeerd, waarbij ervoor moet worden gezorgd dat de recipiënten regelmatig omgekeerd worden om contact met alle oppervlakken te garanderen. Verdere richtsnoeren worden gegeven in PIC/S-document PI 007. Eventuele contaminatie moet volledig worden onderzocht, zelfs wanneer de integriteit van het recipiënt verdacht is.
57. Eventuele interventies die gedurende het bereidingsproces plaatsvinden, moeten in de partijdocumentatie worden vastgelegd. Er moet worden voorzien in een interventiebeleid met goedgekeurde interventies die gedurende media fills worden nagebootst.
58. De vervaldatum bij gebruik van bulkoplossingen die worden gebruikt als bestanddeel (bijv. een zak met parenterale infusie of een flacon met een cytotoxisch middel), moet worden verantwoord. Recipiënten met niet-geconserveerde producten die als grondstof worden gebruikt, mogen 24 uur na eerste opening niet meer worden gebruikt. Ze moeten te allen tijde worden beschermd tegen contaminatie of verslechtering.
59. Steriele wegwerpcomponenten zoals filters, naalden, buizen enz. mogen niet meer dan één werksessie worden gebruikt en moeten aan het einde van iedere dag of sessie worden verwijderd.
60. Indien meerdere recipiënten worden gevuld, moeten filterintegriteitstests worden uitgevoerd op iedere partij en voorzichtigheid worden betracht om ervoor te zorgen dat de capaciteit van het filter niet wordt overschreden door producten met een hoge biologische belasting of door het filteren van buitensporige hoeveelheden. Het filter moet compatibel zijn met het product.
61. Materialen worden eerder middels ontsmetting of zuivering naar een klasse A-werkstation overgebracht dan middels sterilisatie, en daarom is het voor dit proces van belang te beschikken over een schriftelijke, gevalideerde standaardwerkwijze (SOP). Het is van essentieel belang om deze werkwijze te valideren door middel van praktijkonderzoeken die de effectieve verwijdering van levensvatbare organismen van alle oppervlakken aantonen. Om oppervlakken te zuiveren, wordt sproeien en afvegen effectiever geacht dan sproeien alleen.
62. De aanschaf van gammabestraalde of steriele bulkcomponenten in twee- of drievoudig ingepakte vorm wordt eerder aangeraden dan het inspuiten van tal van afzonderlijke componenten in een klasse A-zone (bijv. verpakkingen met injectiespuiten).
63. Met de reinigingsprocedure moeten productresiduen ook op effectieve wijze worden verwijderd van de oppervlakken van het werkstation.

SECTIE 5**Kwaliteitscontrole**

64. Alle grondstoffen, componenten en verpakkingsmaterialen moeten vóór gebruik visueel worden gecontroleerd om te garanderen dat ze aan de vereiste specificatie voldoen.
65. Indien grondstoffen zelf geneesmiddelen met een vergunning zijn, is het doorgaans niet nodig deze vóór gebruik te testen. Voor sommige materialen, zoals radiofarmaca, moeten er echter mogelijk enige testen worden uitgevoerd.
66. Als een product wordt bereid voor één enkele patiënt, dan wordt aangenomen dat het eindproduct niet hoeft te worden getest behalve wanneer het radiofarmaca betreft waarvan de activiteit bij iedere dosis wordt gemeten.
67. De reikwijdte van fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests, moet worden bepaald op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids) en moet voldoen aan de vereisten zoals gegeven in hoofdstuk 6 van het hoofddeel van deze gids.
68. Monsters voor fysische, chemische en microbiologische analyses kunnen worden verkregen van:
 - a) ongebruikte producten;
 - b) aanvullende monsters die hiertoe speciaal werden bereid;
 - c) een procesintern monster dat aan het einde van de bereidingsprocedure is genomen voordat de uiteindelijke verzegeling plaatsvindt en voordat het uit de kritische zone wordt verwijderd.
69. Microbiologische analyse is niet nodig op iedere partij. Als alternatief kan een regelmatig programma van microbiologische analyse van de over een bepaalde periode vervaardigde eenheden, of een regelmatig programma van processimulaties (media fills) (bv. procesvalidatie door middel van cultuurvloeistof) aanvaardbaar zijn.
70. Eventuele groei moet worden onderzocht en worden gedocumenteerd in een afwijkingsrapport.
71. Bemonstering van de definitieve recipiënt na afronding van de bereiding en voorafgaand aan de vrijgave kan een gevaar vormen voor de integriteit van het product en wordt daarom niet aanbevolen. Middels fusie afgesloten recipiënten, bijv. ampullen van glas of plastic, moeten echter worden onderworpen aan een volledige integriteitstest.
72. Het testlaboratorium moet volledig met de technische achtergrond en de vereisten van steriele bereiding vertrouwd zijn en over gevalideerde methoden voor de analyse van producten en monsters beschikken. De verantwoordelijke persoon moet ervoor zorgen dat het testlaboratorium over uitgebreide kennis in microbiologie beschikt en dat de kwaliteitsborgingssystemen regelmatig worden beoordeeld. Externe testfaciliteiten moeten regelmatig worden

gecontroleerd.

73. Analysemethoden moeten de stabiliteit aangeven en op gepaste wijze worden gevalideerd.

SECTIE 6

Controle

74. In aanvulling op processimulaties (media fill) (zie hoofdstuk 4) wordt controle uitgevoerd om bewijs te verkrijgen dat het proces, de operatoren en de faciliteit op gecontroleerde wijze opereren. Controle bestaat uit kwalificatieactiviteiten (kwalificatie “niet in gebruik”) en omgevingscontrole van in gebruik zijnde units (omgevingscontrole “in gebruik”). Het belangrijkste criterium voor farmaceutische toepassingen op basis waarvan steriele faciliteiten worden beoordeeld, moet het risico op microbiologische contaminatie van het product zijn. Vanwege de onnauwkeurigheid en de veranderlijkheid die horen bij microbiologische testmethoden, is het echter aanbevolen om microbiologische omgevingscontroles aan te vullen met meer praktische fysische controle.

75. De mate waarin controle wordt uitgevoerd, moet worden bepaald aan de hand en op basis van een risicobeoordeling (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Deze sectie omvat aanbevelingen i.v.m. de controlefrequentie. Lokale procedures moeten altijd worden verantwoord en kunnen afwijken van deze aanbevelingen.

In aanvulling op de risicofactoren die in hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids worden genoemd, kunnen de volgende omstandigheden leiden tot een verhoogde controlefrequentie (d.w.z. vaker dan in deze sectie wordt aanbevolen):

- geconstateerde afwijkingen (bijv. controleresultaten die buiten de specificatie vallen);
- wijzigingen;
- interventies in de omgeving (bijv. bouwwerkzaamheden);
- verhoogde werkdruk (meer waar te nemen operationele activiteiten).

Mogelijke omstandigheden die een verlaagde frequentie van controle zouden kunnen rechtvaardigen (d.w.z. minder vaak dan in deze sectie wordt aanbevolen), omvatten:

- gebruik van gesloten systemen gedurende de bereiding;
- direct gebruik van bereide producten;
- terminale sterilisatie van producten;
- vermindering van de werkdruk (minder waar te nemen operationele activiteiten).

76. Een schriftelijk rapport van de testgegevens met vermelding van de betekenis van de resultaten en de aanbevolen maatregelen, moet onder de aandacht van alle relevante medewerkers worden gebracht, en alle gegevens moeten voor nadere raadpleging worden bewaard.

Kwalificatie "niet in gebruik"

77. Alle ruimten die met het steriele bereidingsproces in verband staan, moeten door de verantwoordelijke persoon worden beoordeeld op het in overeenstemming zijn met de betreffende klasse van de schone ruimte (clean room) in onbemande toestand:

- a) bij ingebruikname;
- b) na veranderingen of onderhoudsprocedures, naargelang het geval;
- c) routinematig op een overeengekomen frequentie.

78. Classificatietests

Aanbevolen frequenties voor classificatietests (tabel 6.1)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Deeltjestellingen	Jaarlijks
Luchtverversingen per uur van de ruimte	Jaarlijks
Luchtsnelheden op werkstations	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks
isolators:	
Functionele tests van isolatorialarm	Jaarlijks
Lekkagetest voor isolator	Jaarlijks
Integriteitscontroles van HEPA-filters	Jaarlijks

Omgevingscontrole "in gebruik"

79. Regelmatige controle van de omgeving, het proces en het eindproduct is een essentieel onderdeel van de kwaliteitsborging van alle steriel bereide producten. Normen en richtsnoeren zijn beschikbaar voor veel van de fysieke en microbiologische aspecten (zie PIC/S en EU GMP-richtlijn voor industriële productie). De verantwoordelijke persoon en personeelsleden met een sleutelpositie moeten refereren naar en kennis hebben van deze documenten, met bijzondere nadruk op de secties die over steriele verwerking gaan.

80. Bijzonder belang moet worden gehecht aan het verkrijgen van betekenisvolle resultaten, het controleren van trends en het vaststellen van "in-house" normen en actiegrenswaarden. Informatie moet actief en met verstand van zaken beoordeeld worden en niet alleen maar ingevuld worden voor documentatiedoeleinden.

81. Elke unit moet een programma van periodieke keuring hebben (bijv. per sessie, dagelijks, wekelijks, maandelijks, per kwartaal en jaarlijks), waarbij alle resultaten worden gedocumenteerd en bijgehouden voor inspectie. Aanbevolen frequenties van fysieke en microbiologische controle worden ter begeleiding getoond in tabellen 6.2 en 6.3. De optimale frequentie van keuring zal afhangen van de individuele unit en de ondernomen activiteiten. Het controleprogramma moet bevestigen dat de omgeving aan de passende norm

voldoet. Het dient niet ter vervanging van de continue waakzaamheid van operatoren bij het waarborgen van de correcte werking van alle apparatuur.

82. Materiële controle

Aanbevolen frequenties van materiële controle (tabel 6.2)

Laminaire luchtstroomkasten/ Bioveiligheidskasten:	
Drukverschillen tussen ruimten	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Drukverschillen tussen HEPA-filters (werkstation)	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Deeltjestellingen	Driemaandelijks in operationele toestand
isolators:	
Drukverschillen tussen HEPA-filters	Voor de aanvang van het werk, doorgaans dagelijks
Integriteit van de handschoenen van isolators	Visuele controles, elke sessie
Druktest voor isolator (met handschoenen eraan vast)	Wekelijks

83.

Microbiologische controle

Aanbevolen frequenties van microbiologische controle (tabel 6.3)

	Directe werkomgeving (klasse A-zone)	Achtergrondomgeving
Sedimentatieplaten	Iedere werksessie	Wekelijks
"glove finger dabs"	Aan het einde van iedere werksessie	Aan het einde van iedere werksessie
Oppervlaktemonsters (swab-sticks of petrischalen)	Wekelijks	Maandelijks
Actieve luchtmonsternames	Per kwartaal	Per kwartaal

Er moet in gedachten worden gehouden dat indien het eindproduct niet wordt getest, microbiologische controle een extreem vitale rol speelt in het bevestigen dat contaminatie van het product onwaarschijnlijk is. Veel producten worden gebruikt voordat enige microbiologische resultaten die met de bereiding verband houden, bekend zijn. De eerste indicatie dat contaminatie heeft plaatsgevonden in een werkstation, zou een patiënt kunnen zijn die koorts of een bloedvergiftiging heeft. Frequente controle en tijdige melding van resultaten aan de eindverantwoordelijke moeten helpen deze mogelijkheid te verkleinen.

Testgrenswaarden voor controle

84. Microbiologische testresultaten vereisen zeer zorgvuldige analyse om onderliggende trends te verklaren. De relatieve onnauwkeurigheid van de gebruikte methoden en de lage niveaus van contaminatie die zijn waargenomen, lenen zich niet voor eenvoudige interpretatie. Waarschuwing- en alarmniveaus die ruim binnen de in tabellen 6.4 en 6.5 gegeven grenswaarden van de richtsnoer vallen, moeten worden vastgesteld, welke zijn gebaseerd op de vereisten zoals gegeven in bijlage 1 van de PIC/S-gids en de EU GMP-richtsnoer voor industriële fabricage en in EN/ISO14644. Het overschrijden van waarschuwingniveaus in geïsoleerde gevallen kan mogelijk niet meer vereisen dan een onderzoek van de controlesystemen. De frequentie waarmee de limiet wordt overschreden, moet echter worden onderzocht en laag zijn. Als de frequentie hoog is of een opwaartse trend laat zien, dan moeten corrigerende maatregelen worden getroffen.

85. Materiële controle

Limieten voor materiële controle van beheerste ruimten en apparaten (tabel 6.4)

Klasse	Maximaal toegestane, in de lucht zwevende deeltjes/m ³ gelijk aan of hoger dan				Luchtverversingen (aantal per uur)	Luchtstroomsnelheid (m/s +/- 20%)	Drukverschil met aangrenzende ruimte van lage klasse (Pa)
	niet in gebruik		in gebruik				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N.v.t.	0,45 HLF 0,30 VLF	n.v.t. laminaire luchtstroomkast > 15 Handschoenkast
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N.v.t.	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N.v.t.	>10
D	3 520 000	29 000	Niet gedefinieerd	Niet gedefinieerd	>10	N.v.t.	>10

Opmerkingen:

n.v.t. = niet van toepassing

LAF = laminaire luchtstroomkast

HLF = horizontale laminaire stroom; VLF = verticale laminaire stroom

Voor classificatiedoeleinden in klasse A-zones dient een minimum monstervolume van 1 m³ worden genomen per bemonsteringspunt. Dit zal ervoor zorgen dat het classificatieproces niet nadelig wordt beïnvloed door foutieve tellingen die verband houden met elektronische ruis, strooilicht, enz. Voor klasse A is de classificatie voor in de lucht zwevende deeltjes, ISO 4.8, voorgeschreven door de grenswaarde voor deeltjes $\geq 5.0 \mu\text{m}$. Voor klasse B is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes, ISO 5, voor beide in acht genomen deeltjesgroottes. Voor klasse C is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes respectievelijk ISO 7 en ISO 8. Voor klasse D is de classificatie van in de lucht zwevende deeltjes ISO 8. Voor classificatiedoeleinden definieert de EN/ISO 14644-1-methodologie zowel het minimumaantal bemonsteringspunten als de steekproefgrootte gebaseerd op de klassegrenswaarde van de grootste beschouwde deeltjesgrootte en de evaluatiemethode van de vergaarde gegevens.

Draagbare deeltjestellers met een monsterbuis met korte lengte moeten worden gebruikt voor classificatiedoeleinden vanwege het relatief grotere verlies van deeltjes $\geq 5,0 \mu\text{m}$ bij deeltjesbemonstering op afstand met monsterbuizen met lange lengtes. Isokinetische bemonsteringskoppen moeten worden gebruikt in systemen met een unidirectionele luchtstroom.

"In gebruik"-controle kan gedurende normale werkzaamheden, gesimuleerde werkzaamheden of gedurende processimulaties worden uitgevoerd, aangezien daarvoor een worstcasesimulatie nodig is. EN ISO 14644-2 verschaft informatie over het testen om de permanente naleving van de toegewezen

hygiëneclassificaties aan te tonen.

86. Microbiologische controle

Aanbevolen grenswaarden voor microbiologische controle van schone, in gebruik zijnde ruimten

(Tabel 6.5)

Klasse	Aanbevolen grenswaarden voor microbiële contaminatie (a)			
	Luchtmonster (kve/m ³)	Sedimentatieplaten, diam. 90 mm (kve/4 uur) b)	Contactplaten, diam. 55 mm (kve/plaat)	Handschoenafdruk, 5 vingers (kve/handschoen)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Opmerkingen:

(a) Dit zijn gemiddelde waarden

(b) Individuele sedimentatieplaten kunnen minder dan 4 uur worden blootgesteld in welk geval de limieten op passende wijze moeten worden verlaagd.

BIJLAGE 2

RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN

Inleiding

1. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze gids en specificereert de algemene regels die daarin worden beschreven voor de bereiding van niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven. In het geval er alleen afzonderlijke recipiënten worden gemaakt voor onmiddellijk gebruik, dan kan er ruimte zijn om sommige van de onderstaande vereisten te beperken.

Beginsel

2. Vloeistoffen, crèmes en zalven kunnen bijzonder vatbaar zijn voor microbiële en andersoortige contaminatie gedurende bereiding. Daarom moeten er bijzondere maatregelen worden genomen om contaminatie te voorkomen.

Gebouwen en apparatuur

3. Het gebruik van gesloten systemen voor bewerking en verplaatsing wordt aanbevolen om het product tegen contaminatie te beschermen. Productieruimten waarin het product of open schone recipiënten worden blootgesteld, moeten doorgaans op effectieve wijze worden geventileerd met gefilterde lucht.
4. Productieruimten zouden niet voor andere doeleinden mogen worden gebruikt.
5. Maatregelen moeten worden getroffen om het risico op contaminatie te beperken, en kunnen bestaan uit:
 - a) Het gebruik van speciale kleding en kleding die het haar bedekt;
 - b) Wanneer open procedures worden gebruikt, wordt aanbevolen dat er lokale luchtfiltering is en dat handschoenen worden gedragen;
 - c) Direct reinigen van gebruikte apparatuur;
 - d) Spoelen van apparatuur die in contact komt met het product, met een passende klasse water na het wassen (gezuiverd water of gebotteld water voor injectie of irrigatie kan geschikt zijn indien gebruikt binnen 24 uur na opening);
 - e) Ervoor zorgen dat residuen van reinigings- en desinfectiemiddelen worden verwijderd (bijv. hypochlorieten);
 - f) Controleren of apparatuur schoon en droog is voordat ze opgeborgen wordt;
 - g) Zorgvuldige opslag van gereinigde apparatuur;
 - h) Alle materialen die de productieruimte binnenkomen, moeten schoon zijn;
 - i) Met alcohol desinfecteren van kritieke oppervlakken vóór gebruik;
 - j) Controleren van recipiënten en deksels om te verzekeren dat deze schoon en droog zijn vóór gebruik;
 - k) Recipiënten van eindproducten mogen niet worden hergebruikt;

- l) Dweilen en doeken mogen geen vezels verspreiden, ze moeten iedere dag worden gedesinfecteerd als ze worden hergebruikt en mogen niet worden gebruikt om andere ruimten te reinigen;
 - m) Als er in de productieruimte meer dan één activiteit tegelijk plaatsvindt, moeten de activiteiten voldoende van elkaar zijn gescheiden om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd;
 - n) Het gebruik van speciale apparatuur wordt aanbevolen voor krachtige substanties, penicillines, cefalosporinen, sensibilisatoren, cytotoxische stoffen, ectoparasiticiden en andere substanties die zeer gevaarlijk zijn of moeilijk te reinigen zijn. Deze materialen moeten worden geïdentificeerd, en een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd.
6. Reservoirs, recipiënten, leidingwerk en pompen moeten zo worden ontworpen en geïnstalleerd dat zij gemakkelijk kunnen worden gereinigd en indien nodig gedesinfecteerd. Het ontwerp van apparatuur moet vooral een minimum van dode leidingen bevatten of van plekken waar residuen kunnen opstapelen en microbiologische verspreiding kan bevorderen.
7. Het gebruik van glazen apparatuur moet waar mogelijk worden vermeden. Roestvrijstaal van hoge kwaliteit is vaak het materiaal bij uitstek voor delen die in contact komen met het product. Waar glazen apparatuur wordt gebruikt, moet deze voor en na gebruik worden gecontroleerd op schade.

Productie

8. De chemische en microbiologische kwaliteit van het water dat tijdens de productie wordt gebruikt, moet worden gespecificeerd en gecontroleerd.

Het moet worden gespecificeerd in overeenstemming met de "richtsnoeren over de kwaliteit van water voor farmaceutisch gebruik", uitgevaardigd door het Europees Geneesmiddelenbureau, en moet voldoen aan de vereisten van de farmacopee.

Wanneer naar behoren gecertificeerd steriel gebotteld water voor injectie of irrigatie wordt gebruikt, is het niet nodig om microbiologische of chemische tests uit te voeren. Voor routinecontrole van watersystemen moeten algemene tests, zoals de biologische belasting (telling van het totale aantal levensvatbare aëroben), de geleidbaarheid, het totale aantal organische koolstof (TOC) of vergelijkbare aflezingen, regelmatig worden vastgelegd (doorgaans wekelijks). Specifieke chemische analyse moet van tijd tot tijd worden uitgevoerd (doorgaans driemaandelijks). Er moet aandacht zijn voor het onderhoud van watersystemen om het risico op microbiële verspreiding te vermijden. Na chemische desinfectie van een watersysteem dient een gevalideerde doorspoelprocedure te worden gevolgd om ervoor te zorgen dat het desinfectiemiddel op effectieve wijze is verwijderd.

9. Materialen die een grote kans hebben vezels of andere verontreinigende stoffen te verspreiden, zoals karton of blootgesteld onbehandeld hout, mogen zich nooit in ruimten bevinden waarin producten of schone recipiënten worden blootgesteld.

10. Er moet op worden toegezien dat de homogeniteit van mengsels, suspensies, enz. gedurende het vullen wordt gehandhaafd. Meng- en vulprocessen kunnen validatie behoeven, en mengtijden en snelheden moeten worden geregistreerd. Aan het begin van het vulproces is er na stopzettingen en aan het einde van het proces bijzondere voorzichtigheid geboden om ervoor te zorgen dat de homogeniteit is gehandhaafd.
 11. Indien het eindproduct niet direct wordt verpakt, moeten de maximale opslagduur en de opslagomstandigheden worden gespecificeerd en gerespecteerd. Het wordt aanbevolen het product zo snel mogelijk te verpakken (dezelfde dag).
 12. De mate waarin fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests worden uitgevoerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden gedefinieerd (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Indien mogelijk moeten monsters van het eindproduct visueel worden onderzocht vóór vrijgave.
 13. Voor het ongeopende product moeten vervaldata (uiterste gebruiksdata) worden vastgesteld en gerechtvaardigd. Als de recipiënt eenmaal is geopend, kan het noodzakelijk zijn om een vervaldatum bij gebruik aan te bevelen.
-

Referentiebronnen

- (1) PIC/S-gids PE 009: Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen ⇒ <http://www.picscheme.org>
- (2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: EU-richtsnoeren voor goede fabricagemethoden
⇒ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- (3) ICH Guideline Q9: Kwaliteitsrisicobeheer, Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH), Genève ⇒ <http://www.ich.org>
- (4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Brussel ⇒ <http://www.cen.eu>
- (5) Alison M. Beaney (Uitgever): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4e editie, Londen: Pharmaceutical Press, 2006 ⇒ <http://www.pharmpress.com>
- (6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londen ⇒ <http://www.ema.europa.eu>

Verrichte revisies

Datum	Versienummer	Reden voor herziening
1 april 2008	PE 010-2	Correctie van een printfout bij paragraaf 54 van bijlage 1
1 oktober 2008	PE 010-3	Correctie van een printfout bij paragraaf 85 van bijlage 1
1 maart 2014	PE 010-4	Toevoeging van bijlage 3

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit 9 oktober 2017... tot uitvoering van de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,

Mevr. M. DE BLOCK