

# WETTEN, DECRETEN, ORDONNANTIES EN VERORDENINGEN

## LOIS, DECRETS, ORDONNANCES ET REGLEMENTS

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,  
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN  
EN LEEFMILIEU

N. 2006 — 5241

[C — 2006/23298]

14 DECEMBER 2006. — Koninklijk besluit betreffende  
geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

VERSLAG AAN DE KONING

Sire,

Het bijgevoegde ontwerp van besluit dat ik de eer heb voor te leggen aan Uwe Majesteit beoogt, in uitvoering van de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving, de verdere omzetting van de Richtlijn 2004/27/EG van 31 maart 2004 van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, van de Richtlijn 2004/28/EG van 31 maart 2004 van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de Richtlijn 2004/24/EG van 31 maart 2004 van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van de Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Zoals het geval was bij de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving beperkt dit ontwerp zich niet tot een loutere omzetting van deze Richtlijnen maar herschrijft tegelijkertijd volledig de huidige regelgeving die een omzetting van de Richtlijnen 2001/83/EG en 2001/82/EG bevat. Het betreft hier hoofdzakelijk het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen en het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen.

Het ontwerp is opgevat in 3 Delen : het eerste Deel betreft de geneesmiddelen voor menselijk gebruik en zet de Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij de Richtlijnen 2004/27/EG en 2004/24/EG verder om. Het tweede Deel betreft de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en zet de Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij de Richtlijn 2004/28/EG verder om. Het derde Deel omvat de slotbepalingen en de overgangsbepalingen die van toepassing zijn op beide categorieën geneesmiddelen.

In het kader van een transparante en leesbare wetgeving werd zoveel mogelijk dezelfde structuur als deze van de Richtlijnen behouden.

Hoewel deze Richtlijnen voor wat betreft bepaalde onderwerpen vaak identieke bepalingen bevatten, bijvoorbeeld inzake fabricage en farmacovigilantie van geneesmiddelen, werd er toch voor geopteerd om in de lijn van de Richtlijnen alle regels op te nemen in twee verschillende delen, ondanks het feit dat dit regelmatig herhalingen voor gevolg heeft. Immers, in het kader van de transparantie en de leesbaarheid van de wetgeving lijkt deze werkwijze aangewezen vermits het vaak verschillende operatoren betreft en vermits ten aanzien van geneesmiddelen respectievelijk voor menselijk en voor diergeneeskundig gebruik geregeld gelijkaardige bepalingen gencendeerde regels omvatten ten aanzien van hetzij de ene soort hetzij de andere soort geneesmiddelen.

Enkel Titel VIII van Richtlijn 2001/83/EG inzake reclame werd niet opgenomen in dit ontwerp, dit hoofdzakelijk om de reden dat deze materie niet geregeld wordt in Richtlijn 2001/82/EG ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Deel I en Deel II zijn beide ingedeeld als volgt :

TITEL I. — Algemene bepalingen

HOOFDSTUK I. — Toepassingsgebied

HOOFDSTUK II. — Definities

HOOFDSTUK III. — Administratieve bepalingen

TITEL II. — Het in de handel brengen

HOOFDSTUK I. — Vergunning voor het in de handel brengen

HOOFDSTUK II. — Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen

Afdeling 1. — Validatieprocedure

Afdeling 2. — Gemeenschappelijke bepalingen voor de procedure ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,  
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT

F. 2006 — 5241

[C — 2006/23298]

14 DECEMBRE 2006. — Arrêté royal  
concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

RAPPORT AU ROI

Sire,

Le projet d'arrêté joint en annexe, que j'ai l'honneur de soumettre à Votre Majesté vise à compléter, en exécution de la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique, la transposition de la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, de la Directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil modifiant la Directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires et de la Directive 2004/24/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, de la Directive 2001/83/EG instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Au même titre que la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique ce projet ne se limite pas seulement à transposer ces Directives mais réécrit en même temps complètement la réglementation actuelle qui contient une transposition des Directives 2001/83/CE et 2001/82/CE. Il concerne essentiellement l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.

Le projet est conçu en 3 Parties : la première Partie concerne les médicaments à usage humain et complète la transposition de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par les Directives 2004/27/CE et 2004/24/CE. La deuxième Partie concerne les médicaments à usage vétérinaire et complète la transposition de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. La troisième Partie contient les dispositions finales et transitoires qui sont d'application aux deux catégories de médicaments.

En vue d'élaborer une législation transparente et lisible, la même structure que celle des Directives a été maintenue autant que possible.

Bien que ces Directives contiennent souvent des dispositions identiques en ce qui concerne certains sujets, par exemple en ce qui concerne la fabrication et la pharmacovigilance des médicaments, il a tout de même été choisi de reprendre, dans la lignée des Directives, toutes les règles en deux différentes parties, malgré le fait que ceci entraîne régulièrement des redondances. En vue d'assurer la transparence et la lisibilité de la législation, cette méthode de travail semble en effet être indiquée puisqu'elle concerne souvent des opérateurs différents et puisque pour les médicaments, respectivement à usage humain et à usage vétérinaire, des dispositions semblables contiennent régulièrement des règles nuancées par rapport à l'une ou l'autre catégorie de médicaments.

Seul le Titre VIII de la Directive 2001/83/CE relatif à la publicité n'a pas été repris dans ce projet, principalement parce que cette matière n'est pas réglementée dans la Directive 2001/82/CE par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

La Partie I<sup>re</sup> et la Partie II sont toutes les deux divisée comme suit :

TITRE I<sup>er</sup>. — Dispositions générales

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Champ d'application

CHAPITRE II. — Définitions

CHAPITRE III. — Dispositions administratives

TITRE II. — Mise sur le marché

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Autorisation de mise sur le marché

CHAPITRE II. — Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché

Section 1<sup>re</sup>. — Procédure de validation

Section 2. — Dispositions communes pour la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché

HOOFDSTUK III. — Wederzijdse erkenningsprocedure en gedecentraliseerde procedure

AFDELING 1. — Gedecentraliseerde procedure

Afdeling 2. — Wederzijdse erkenningsprocedure

Afdeling 3. — Gemeenschappelijke bepalingen en Europese arbitrageprocedure

HOOFDSTUK IV. — Wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen

HOOFDSTUK V. — Vijfjaarlijkse hernieuwing

HOOFDSTUK VI. — Bepalingen ten aanzien van bijzondere soorten geneesmiddelen

Afdeling 1. — Voor homeopathische geneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen

Afdeling 2. — Voor traditionele kruidengeneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen

Afdeling 3. — Bijzondere bijkomende bepalingen voor radiofarmaceutica

Afdeling 4. — Bijzondere bijkomende bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen

(N.B. de afdelingen 2, 3 en 4 zijn enkel voorzien in Deel I ten aanzien van geneesmiddelen voor menselijk gebruik)

TITEL III. — Etikettering en bijsluiting

HOOFDSTUK I. — Buitenverpakking en primaire verpakking

HOOFDSTUK II. — Bijsluiting

HOOFDSTUK III. — Specifieke bepalingen

TITEL IV. — Indeling van geneesmiddelen

TITEL V. — Geneesmiddelenbewaking

TITEL VI. — Vervaardiging en invoer

HOOFDSTUK I. — Vergunning voor vervaardiging, invoer en uitvoer

HOOFDSTUK II. — Bevoegde persoon

HOOFDSTUK III. — Bijzondere bepalingen

TITEL VII. — Groothandel in geneesmiddelen

HOOFDSTUK I. — Vergunning voor groothandel

HOOFDSTUK II. — Verplichtingen inzake openbare dienstverlening

TITEL VIII. — Uitzonderingsbepalingen

TITEL IX. — Toezicht en sancties

TITEL X. — Administratieve structuur en werking

HOOFDSTUK I. — Administratieve structuur

HOOFDSTUK II. — Administratieve werking

Hierna zal telkens per Titel, Hoofdstuk of Afdeling aangegeven worden van welke bepalingen van de desbetreffende Richtlijnen zij een omzetting vormen en dit tegelijkertijd voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Specifieke nationale bepalingen zullen tevens toegelicht worden.

Omtrent dit ontwerp werd door de Raad van State advies nr. 40.828/3 op 19 september 2006 gegeven.

Met betrekking tot de vormvereisten formuleert de Raad van State volgende opmerkingen :

1. « in het ontwerp wordt voorzien in nieuwe opdrachten voor de overheid, die een financiële weerslag hebben. Het ontwerp diende derhalve conform artikel 5, 2° van het koninklijk besluit van 16 november 1994 betreffende de administratieve en begrotingscontrole, voor akkoord aan de Minister van Begroting worden voorgelegd. »

2. « het ontwerp bevat een aantal bepalingen betreffende de etikettering van de verpakkingen van geneesmiddelen, waardoor een terrein wordt betreden dat eveneens wordt geregeld in artikel 14 van de wet van 14 juli 1991 betreffende handelspraktijken en de voorlichting en bescherming van de consument.

Er dient bijgevolg rekening te worden gehouden met artikel 124, derde lid van de wet van 14 juli 1991 dat handelt over maatregelen die - ter uitvoering van een andere wet - op het gebied van onder meer hoofdstuk II van die wet worden genomen op initiatief van andere ministers dan degenen die de economische zaken en de middenstand onder hun bevoegdheid hebben, en die betrekking hebben op producten of diensten waarvoor een regeling is getroffen of kan worden getroffen ter uitvoering van voornoemde wet. Volgens de genoemde bepaling moet in een dergelijk geval, in de aanhef van het betrokken besluit verwezen worden naar de instemming van de ministers die de economische zaken en de middenstand onder hun bevoegdheid hebben, en moeten de maatregelen gezamenlijk door de betrokken ministers worden voorgedragen en door hen, in onderlinge overeenstemming, ieder wat hem betreft, worden uitgevoerd. »

Er werd voor gekozen, deze opmerkingen van de Raad van State niet te volgen.

CHAPITRE III. — Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée

Section 1<sup>re</sup>. — Procédure décentralisée

Section 2. — Procédure de reconnaissance mutuelle

Section 3. — Dispositions communes et procédure d'arbitrage européenne

CHAPITRE IV. — Modifications de l'autorisation de mise sur le marché

CHAPITRE V. — Renouvellement quinquennal

CHAPITRE VI. — Dispositions relatives à des catégories spécifiques de médicaments

Section 1<sup>re</sup>. — Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques

Section 2. — Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

Section 3. — Dispositions complémentaires particulières relatives aux médicaments radiopharmaceutiques

Section 4. — Dispositions complémentaires particulières relatives aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

(N.B. les sections 2, 3 et 4 sont uniquement prévues à la Partie IIère par rapport aux médicaments à usage humain)

TITRE III. — Etiquetage et notice

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Emballage extérieur et conditionnement primaire

CHAPITRE II. — Notice

CHAPITRE III. — Dispositions particulières

TITRE IV. — Classification des médicaments

TITRE V. — Pharmacovigilance

TITRE VI. — Fabrication et importation

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation

CHAPITRE II. — La personne qualifiée

CHAPITRE III. — Dispositions particulières

TITRE VII. — Distribution en gros des médicaments

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Autorisation de distribution en gros

CHAPITRE II. — Obligations de service public

TITRE VIII. — Dispositions d'exemption

TITRE IX. — Surveillance et sanctions

TITRE X. — Structure et fonctionnement administratifs

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Structure administrative

CHAPITRE II. — Fonctionnement administratif

Ci-après sera désigné à chaque fois par Titre, Chapitre ou Section les dispositions des Directives concernées dont ils forment une transposition et ceci en même temps pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Des dispositions nationales spécifiques seront également expliquées.

Concernant le projet, le Conseil d'Etat a donné l'avis n° 40.828/3 le 19 septembre 2006.

S'agissant des formalités, le Conseil d'Etat formule les remarques suivantes :

1. « le projet investit l'autorité de nouvelles missions qui ont une incidence financière. En conséquence, il faudra, conformément à l'article 5, 2°, de l'arrêté royal du 16 novembre 1994 relatif au contrôle administratif et budgétaire, soumettre le projet à l'accord du Ministre du Budget. »

2. « le projet comporte un certain nombre de dispositions concernant l'étiquetage des conditionnements de médicaments et aborde ainsi un domaine qui est également réglé par l'article 14 de la loi du 14 juillet 1991 sur les pratiques du commerce et sur l'information et la protection du consommateur.

On tiendra compte, dès lors, de l'article 124, alinéa 3, de la loi du 14 juillet 1991 qui traite des mesures qui - en exécution d'une autre loi - sont prises, notamment dans le domaine du chapitre II de cette loi, à l'initiative d'autres ministres que ceux qui ont les affaires économiques et les classes moyennes dans leurs attributions et qui portent sur des produits ou services réglementés ou susceptibles d'être réglementés en exécution de la loi précitée. Selon la disposition citée, il convient, en pareil cas, de faire référence dans le préambule de l'arrêté concerné à l'accord des ministres qui ont les affaires économiques et les classes moyennes dans leurs attributions, et les mesures doivent être proposées conjointement par les ministres intéressés et exécutées par eux, d'un commun accord, chacun en ce qui le concerne. »

Il a été choisi de ne pas suivre ces remarques du Conseil d'Etat.

Inzake de eerste opmerking wordt dit gerechtvaardigd door het feit dat de Inspectie van Financiën in zijn advies van 12 mei 2006 besloot dat het ontwerp geen budgettaire weerslag heeft. Er was bijgevolg geen reden om het ontwerp ter akkoord van de Minister van Begroting voor te leggen.

Inzake de tweede opmerking wordt dit gerechtvaardigd door het feit dat artikel 14 van de wet van 14 juli 1991 geformuleerd is als volgt :

« Art. 14. § 1. De Koning kan, onverminderd de bevoegdheid die Hem is verleend op het gebied van de volksgezondheid, met het oog op het waarborgen van de eerlijkheid van de handelsverrichtingen of de bescherming van de consument... ».

Dergelijke formulering wordt geïnterpreteerd als hebbende tot gevolg dat maatregelen inzake etikettering voortvloeiende uit imperatieve van volksgezondheid (in casu de omzetting van Richtlijnen) onafhankelijk van deze wet kunnen worden genomen.

#### 1. Titel I, Hoofdstuk I. — Toepassingsgebied.

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 1 van het ontwerp is samen met artikel 1, § 2, eerste lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd bij de wet van 1 mei 2006, een volledige omzetting van artikel 2 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. § 3 van dit artikel strekt tot verduidelijking dat de vereisten inzake vergunning voor het in de handel brengen niet van toepassing zijn in de gevallen tot uitvoering van artikel 6<sup>quater</sup>, §§ 1 en 3 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 141 van het ontwerp is tevens samen met artikel 1, § 2, eerste lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 2 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. § 3 van dit artikel heeft een analoge strekking als § 3 van artikel 2 van het ontwerp.

#### 2. Titel I, Hoofdstuk II : Definities

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 2 van het ontwerp is samen met artikel 1, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd bij de wet van 1 mei 2006, een volledige omzetting van artikel 1 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij de Richtlijnen 2004/27/EG en 2004/24/EG.

Enkele definities voorzien in het ontwerp zijn niet opgenomen in de Richtlijnen, zoals de definitie van vergunning voor het in de handel brengen, registratie van geneesmiddelen die niet bestemd zijn om rechtstreeks aan de patiënt te worden afgeleverd, wijzigingen van de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen, mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid etc....

Aan deze termen werd wegens hun courant gebruik, ook in de Richtlijnen, een definitie gegeven. De definitie van « geneesmiddelen die niet bestemd zijn om rechtstreeks aan de patiënt te worden afgeleverd » strekt ertoe te verduidelijken voor welk soort geneesmiddelen kan afgeweken worden van de verplichting om alle gegevens in de etikettering, de samenvatting van de kenmerken van het product of de bijsluiters te vermelden of om deze documenten in de drie nationale talen het geneesmiddel te doen vergezellen bij het in de handel brengen.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 142 van het ontwerp is tevens samen met artikel 1, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 1 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. Zoals bij geneesmiddelen voor menselijk gebruik werden de overeenkomstige courant gebruikte termen zoals hierboven opgesomd tevens gedefinieerd ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### 3. Titel I, Hoofdstuk III : Administratieve bepalingen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 3 van het ontwerp is een nationale maatregel tot uitvoering van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd bij de wet van 1 mei 2006. De Administrateur – generaal van de aangeduide bevoegde dienst, het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, wordt aangeduid als afgevaardigde van de Minister voor wat betreft de beslissingen in het kader van dit ontwerp voor alles wat de uitvoering van de artikelen 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 1, 6<sup>septies</sup>, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> en 19<sup>ter</sup> van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen betreft. Het gaat hier om individuele beslissingen zoals het verlenen of weigeren van vergunningen voor het in de handel brengen, voor fabricage, voor uit – of invoer van geneesmiddelen, voor distributie van geneesmiddelen alsook de wijzigingen van die vergunningen en de schorsing of intrekking ervan. Het betreft tevens alle beslissingen inzake farmacovigilantie alsook toelatingen om geneesmiddelen zonder vergunning voor het in de handel brengen ter beschikking te stellen van patiënten of weigeringen daarvan, in uitvoering van artikel 6<sup>quater</sup>, § 1 van de wet op de geneesmiddelen.

En ce qui concerne la première remarque ceci se justifie par le fait que l'Inspection des Finances a, dans son avis du 12 mai 2006, conclu que le projet n'avait pas d'incidence budgétaire. Il n'y avait donc pas de raison de demander l'accord du Ministre du Budget.

En ce qui concerne la deuxième remarque, ceci se justifie par le fait que l'article 14 de la loi du 14 juillet 1991 est formulée comme suit :

« Art. 14. § 1<sup>er</sup>. Le Roi peut, sans préjudice de la compétence qui Lui est conférée dans le domaine de la santé publique, en vue d'assurer la loyauté des transactions commerciales ou la protection du consommateur... ».

Une formulation pareille est interprétée comme ayant pour conséquence que des mesures en matière d'étiquetage découlant des impératifs de santé publique (in casu la transposition des Directives) peuvent être prises indépendamment de cette loi.

#### 1. Titre I<sup>er</sup>, Chapitre I<sup>er</sup>. — Champ d'application

Médicaments à usage humain : l'article 1<sup>er</sup> du projet forme avec l'article 1<sup>er</sup>, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, tel que modifié par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, une transposition complète de l'article 2 de la Directive 2001/83/CE, tel que modifiée par la Directive 2004/27/CE. Le § 3 de cet article vise à clarifier que les exigences en matière d'autorisation de mise sur le marché ne sont pas d'application dans le cas d'exécution de l'article 6<sup>quater</sup>, §§ 1<sup>er</sup> et 3, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 141 du projet forme également avec l'article 1<sup>er</sup>, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 2 de la Directive 2001/82/CE, tel que modifié par la Directive 2004/28/CE. Le § 3 de cet article a une tendance analogue que le § 3 de l'article 2 du projet.

#### 2. Titre I<sup>er</sup>, Chapitre II : Définitions

Médicaments à usage humain : l'article 1<sup>er</sup> du projet forme avec l'article 1<sup>er</sup>, § 1, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, telle que modifiée par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, une transposition complète de l'article 1<sup>er</sup> de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par les Directives 2004/27/EC et 2004/24/CE.

Quelques définitions prévues dans le projet ne sont pas reprises dans les Directives, telles que la définition d'autorisation de mise sur le marché, de l'enregistrement des médicaments qui ne sont pas destinés à être délivrés directement au patient, des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché, du risque potentiel grave pour la santé publique etc....

Une définition a aussi été donnée dans les Directives à ces termes en raison de leur usage courant. La définition des « médicaments qui ne sont pas destinés à être délivrés directement au patient » vise à clarifier pour quelle catégorie de médicaments il peut être dérogé à l'obligation de faire figurer toutes les mentions sur l'étiquetage, le résumé des caractéristiques du produit ou la notice ou de faire accompagner le médicament de ces documents dans les trois langues nationales lors de la mise sur le marché.

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 142 du projet forme également avec l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 1<sup>er</sup> de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. Comme pour les médicaments à usage humain les termes conformes à l'usage courant tels qu'énumérés ci – dessus ont été définis par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

#### 3. Titre I<sup>er</sup>, Chapitre III : Dispositions administratives

Médicaments à usage humain : l'article 3 du projet est une mesure d'exécution nationale de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, telle que modifiée par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006. L'administrateur – général du service compétent désigné, l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de santé, est désigné comme délégué du Ministre pour les décisions dans le cadre du présent projet pour tout ce qui concerne l'exécution des articles 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 6<sup>septies</sup>, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> et 19<sup>ter</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Il s'agit des décisions individuelles telles que l'octroi ou le refus des autorisations de mise sur le marché, des autorisations de fabrication, d'exportation ou d'importation de médicaments, des autorisations de distribution de médicaments ainsi que les modifications de ces autorisations et leur suspension ou retrait. Il s'agit aussi de toutes les décisions relatives à la pharmacovigilance ainsi que les permissions pour mettre de médicaments sans autorisation de mise sur le marché à disposition des patients ou leur refus, ceci en application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.



Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 143 van het ontwerp bevat analoge bepalingen t.a.v. geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### 4. Titel II, Hoofdstuk I : Vergunning voor het in de handel brengen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 4 tot en met 8 van het ontwerp bevatten een aantal algemene bepalingen met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen en de aanvraag daartoe. In het algemeen betreft het de regels inzake de samenstelling van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen en de regels inzake de beslissingsvoering over de aanvraag. In dit verband legt artikel 4, § 1, derde lid van het ontwerp de notie van « global marketing authorisation » vast zoals voorzien in Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Dit concept strekt ertoe te bepalen welke variaties t.a.v. een specifiek geneesmiddel (de verschillende concentraties, farmaceutische vormen, de toedieningswijzen en aandieningsvormen) dienen te worden beschouwd als vallende onder één en dezelfde vergunning voor het in de handel brengen voor een specifiek geneesmiddel. Dit houdt echter niet in dat voor deze variaties ten aanzien van eenzelfde specifiek geneesmiddel geen vergunning voor het in de handel brengen moet aangevraagd worden. Zoals later in dit ontwerp aangegeven, moet voor elke wijziging ten aanzien van een oorspronkelijke vergunning een vergunning voor het in de handel brengen worden aangevraagd. De notie « global marketing authorisation » strekt er voornamelijk toe, met het oog op de toepassing van artikel 6*bis*, § 1 van de wet van 25 maart op de geneesmiddelen (generische geneesmiddelen), te verduidelijken dat latere variaties inzake toedieningswijzen, farmaceutische vormen etc ... niet leiden tot de in artikel 6*bis* van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen voorziene gegevensbescherming.

Naast enkele verduidelijkingen (bv. artikel 6 van het ontwerp inzake verplichte etikettering in braille en bewijs van overleg met de patiëntenorganisaties inzake de leesbaarheid van de bijsluiter) zijn deze artikelen samen met enkele bepalingen van artikel 6, § 1 en artikel 6*bis*, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van de artikelen 6, 8, 11 en 12 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 144 t/m. 148 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Een overeenkomstige verplichting zoals voorzien in artikel 6 van het ontwerp is echter niet voorzien voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vermits deze verplichting ook niet voorzien is in Richtlijn 2001/82/EG. Daarentegen zijn in artikel 145 en in artikel 146, § 2, eerste lid van het ontwerp specifieke bepalingen opgenomen ten aanzien van het voorafgaandelijk onderzoek inzake de residubepaling van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten of een voorafgaandelijke aanvraag tot residubepaling ervan. Een uitzondering zijn de paardachtigen voor zover zij geregistreerd zijn als niet voor de productie van levensmiddelen bestemd dier.

Deze artikelen zijn samen met enkele bepalingen van artikel 6, § 1 en artikel 6*bis*, § 6 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van de artikelen 5, 6, punten 1 en 3, 12, 14 en 15 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

#### 5. Titel II, Hoofdstuk II, afdeling 1 : Validatieprocedure

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 9 en 10 van het ontwerp zijn nationale bepalingen met betrekking tot de praktische werking inzake het behandelen van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen. Een aanvraag wordt binnen een korte termijn (10 werkdagen) nagekeken op zijn volledigheid en zijn formele ontvankelijkheidsvereisten (vb. het verstrijken van de termijn van gegevensbescherming voor aanvragen voor generieke geneesmiddelen).

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 149 en 150 van het ontwerp bevatten identieke bepalingen ten aanzien van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

6. Titel II, Hoofdstuk II, afdeling 2 : Gemeenschappelijke bepalingen voor de procedure ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen.

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 11 tot en met 19 van het ontwerp bevatten de algemene regels inzake het behandelen van aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen, de termijn waarbinnen deze behandeling gebeurt en de beslissingsvorming (toekenning of weigering en de redenen daartoe). Bovendien bevat het ontwerp in artikel 17 enkele regels die de praktische uitvoering regelen na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen aangaande bepaalde vereisten / mogelijkheden voor de vergunninghouder. Het betreft de verplichting voor de vergunninghouder om het geneesmiddel slechts in de handel te brengen indien het vergezeld gaat van alle goedgekeurde vereiste documenten (etikettering, bijsluiter en samenvatting van de productkenmerken) in de drie

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 143 du projet contient les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

#### 4. Titre II, Chapitre 1 : Autorisation de mise sur le marché

Médicaments à usage humain : les articles 4 à 8 du projet contiennent un certain nombre de dispositions générales concernant l'autorisation de mise sur le marché et leur demande. En général, elles concernent les règles en matière de composition de la demande d'autorisation de mise sur le marché et les règles en matière de la prise de décision relative à la demande. Dans ce contexte, l'article 4, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, du projet prévoit la notion de « global marketing authorisation » telle que prévue par la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE. Ce concept tend à déterminer quelles variations à un médicament spécifique (les différents dosages, formes pharmaceutiques, modes d'administration et présentations) doivent être considérées comme tombant sous la même autorisation de mise sur le marché pour un médicament spécifique. Ceci n'implique pas que pour ces variations à un même médicament spécifique une autorisation de mise sur le marché ne doit pas être demandée. Tel qu'il est spécifié plus tard dans le projet une autorisation de mise sur le marché doit être demandée pour chaque modification à l'autorisation originale. La notion « global marketing authorisation » tend principalement à clarifier que, en vue de l'application de l'article 6*bis*, § 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (les médicaments génériques), des variations ultérieures relatives à des modes d'administration, formes pharmaceutiques etc ... n'entraînent pas la protection des données telle que prévue par l'article 6*bis* de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Outre quelques clarifications (par ex. l'article 6 du projet relatif à l'étiquetage obligatoire en braille et la preuve de concertation avec des groupes de patients concernant la lisibilité de la notice), ces articles forment avec certaines dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup> et l'article 6*bis*, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète des articles 6, 8, 11 et 12 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 144 à 148 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Une obligation conforme à celle prévue à l'article 6 du projet n'est désormais pas prévue pour les médicaments à usage vétérinaire puisque cette obligation n'est pas non plus prévue par la Directive 2001/82/CE. Par contre, à l'article 145 et à l'article 146, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, du projet, des dispositions spécifiques relatives à l'examen préalable d'établissement des résidus du médicament à usage vétérinaire pour des espèces animales productrices de denrées alimentaires ou relatives à la demande préalable d'établissement de résidus de celui-ci sont prévues. Les équadés forment une exception pour autant qu'ils soient enregistrés comme n'étant pas des animaux destinés à la production de denrées alimentaires.

Ces articles forment avec certaines dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup> et l'article 6*bis*, § 6, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète des articles 5, 6, points 1 et 3, 12, 14 et 15 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

#### 5. Titre II, Chapitre II, section 1<sup>er</sup> : Procédure de validation

Médicaments à usage humain : les articles 9 et 10 du projet sont des dispositions nationales relatives au fonctionnement pratique pour le traitement des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Une demande est examinée dans un délai court (10 jours ouvrables) sur son état complet et ses exigences de recevabilité formelles (par. ex. l'expiration du délai de protection des données pour les demandes pour des médicaments génériques).

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 149 et 150 du projet contiennent des dispositions identiques par rapport aux demandes d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments à usage vétérinaire.

6. Titre II, Chapitre II, section 2 : Dispositions communes pour la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Médicaments à usage humain : les articles 11 à 19 du projet contiennent des règles générales relatives au traitement des demandes d'autorisations de mise sur le marché, le délai dans lequel le traitement se fait et la prise de décision (octroi ou refus et les raisons à cet effet). En outre, le projet contient à l'article 17 quelques dispositions qui règlent l'exécution pratique après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché concernant certaines exigences / possibilités pour le titulaire de l'autorisation. Il concerne l'obligation pour le titulaire de l'autorisation de ne mettre le médicament sur le marché que quand il est accompagné de tous les documents requis autorisés (l'étiquetage, la notice et le résumé des caractéristiques du produit) dans les trois langues nationales (ceci à moins qu'une dispensation à cet effet n'ait été octroyée sur

nationale talen (dit tenzij op basis van artikel 6septies van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen afwijking daartoe verleend werd bij het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen). Het betreft tevens de mogelijkheid voor de vergunninghouder om om redenen van octrooibescherming indicaties of farmaceutische vormen weg te laten uit de goedgekeurde vereiste documenten die het geneesmiddel dienen te vergezellen bij het in de handel brengen (in toepassing van artikel 6bis, § 1, elfde lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen). In beide gevallen wordt om redenen van mogelijkheid tot controle voorzien dat deze documenten zoals zij het geneesmiddel zullen vergezellen bij het in de handel brengen, telkens genotificeerd worden. De verantwoordelijkheid inzake het naleven van de rechten die voortvloeien uit octrooien of aanvullende beschermingscertificaten komt bijgevolg de firma's zelf toe.

De artikelen 11, 12 en 13 van het ontwerp zijn een volledige omzetting van de artikelen 19 en 20 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Voor wat betreft artikel 19, punten 2 en 3 van Richtlijn 2001/83/EG bevat het ontwerp ten aanzien van de Richtlijn meer precieze regels met het oog op de praktische uitvoering ervan, zo is bijvoorbeeld voorzien dat de aanvrager op zijn verzoek of op verzoek van de betrokken Commissie gehoord kan worden.

De artikelen 14, 15 en 19 van het ontwerp zijn nationale regels met het oog op de praktische uitvoering van de vereisten van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (i.e. Richtlijn 2001/83/EG).

Artikel 16 van het ontwerp is een omzetting van artikel 17, punt 1, eerste lid van Richtlijn 2001/83/EG. Artikel 18 van het ontwerp is samen met enkele bepalingen van artikel 6, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 151 tot en met 158 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Enkel artikel 158 van het ontwerp waarin de redenen worden opgesomd voor de weigering van een vergunning voor het in de handel brengen, verschilt inhoudelijk.

De artikelen 151, 152 en 153 van het ontwerp zijn een volledige omzetting van de artikelen 23 en 24 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

De artikelen 154, 155 en 156, tweede lid van het ontwerp bevatten gelijkaardige bepalingen als de artikelen 14, 15 en 19 van het ontwerp. Artikel 156, eerste lid van het ontwerp is een omzetting van artikel 21, punt 1, eerste lid van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 158 van het ontwerp is samen met enkele bepalingen van artikel 6, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 30 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

## 7. Titel II, Hoofdstuk III, Inleiding

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 20 van het ontwerp bevat de algemene regels volgens dewelke de behandeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in samenwerking met andere Lidstaten dient te gebeuren, dit niet alleen op aanvraag maar ook wanneer geconstateerd wordt dat hetzij een aanvraag voor eenzelfde geneesmiddel reeds in behandeling is in een andere Lidstaat hetzij een vergunning voor het in de handel brengen voor eenzelfde geneesmiddel reeds verleend werd in een andere Lidstaat.

Dit artikel is een omzetting van artikel 17, punten 1, tweede lid en 2 en artikel 18 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 159 van het ontwerp bevat analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 159 van het ontwerp is een omzetting van artikel 21, punten 1, tweede lid en 2 en artikel 22 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

## 8. Titel II, Hoofdstuk III, afdeling 1 : Gedecentraliseerde procedure

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 21, 22 en 23 van het ontwerp beschrijven de procedure voor het behandelen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het geval nog geen vergunning werd verleend in een Lidstaat en er geen aanvraag in behandeling is. In dit geval wordt de aanvraag behandeld door alle Lidstaten waar de aanvraag wordt ingediend met 1 Lidstaat die wordt gekozen als referentielidstaat door de aanvrager. De hele procedure wordt afgehandeld binnen een termijn van 210 dagen. Deze artikelen zijn een omzetting van artikel 28, punten 1, 3, 4 en 5 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

base de l'article 6septies de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments lors de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché). Il concerne également la possibilité pour le titulaire de l'autorisation d'omettre, pour des raisons de protection des brevets, des indications ou des formes pharmaceutiques dans les documents requis autorisés qui doivent accompagner le médicament lors de la mise sur le marché (en application de l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 11, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments). Dans les deux cas il est prévu que, pour des raisons de possibilité de contrôle, ces documents doivent être notifiés à chaque fois tels qu'ils accompagneront le médicament lors de la mise sur le marché. La responsabilité du respect du droit des brevets ou des certificats de protection complémentaire incombe donc aux firmes elles-mêmes.

Les articles 11, 12 et 13 du projet sont une transposition complète des articles 19 et 20 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE. En ce qui concerne l'article 19, points 2 et 3, de la Directive 2001/83/CE le projet contient par rapport à la Directive des règles plus précises en vue de son exécution en pratique, ainsi une possibilité d'être entendu est prévue à la demande du demandeur ou à la demande de la Commission concernée.

Les articles 14, 15 et 19 du projet sont des règles nationales en vue de l'exécution en pratiques des exigences prévues par la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (i.e. Directive 2001/83/CE).

L'article 16 du projet est une transposition de l'article 17, point 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> de la Directive 2001/83/CE. L'article 18 du projet forme avec certaines dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 26 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 151 à 158 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Seul l'article 158 du projet dans lequel les motifs de refus d'une autorisation de mise sur le marché sont énumérés, diffère en contenu.

Les articles 151, 152 et 153 du projet sont une transposition complète des articles 23 et 24 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

Les articles 154, 155 et 156, alinéa 2 du projet contiennent des dispositions semblables telles que les articles 14, 15 et 19 du projet. L'article 156, alinéa 1<sup>er</sup> du projet est une transposition de l'article 21, point 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> de la Directive 2001/82/CE.

L'article 158 du projet forme avec certaines dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 30 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

## 7. Titre II, Chapitre III, Introduction

Médicaments à usage humain : l'article 20 du projet contient les règles générales selon lesquelles le traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché doit se faire en coopération avec d'autres Etats membres, ceci pas seulement sur demande mais aussi quand il est constaté que soit une demande pour un même médicament est déjà en cours de traitement dans un autre Etat membre, soit une autorisation de mise sur le marché est déjà octroyée pour un même médicament dans un autre Etat membre.

Cet article est une transposition de l'article 17, points 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> et 2, et de l'article 18 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 159 du projet contient des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

L'article 159 du projet est une transposition de l'article 21, points 1<sup>er</sup>, alinéa 2 et 2 et de l'article 22 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

## 8. Titre II, Chapitre III, section 1<sup>re</sup> : Procédure décentralisée

Médicaments à usage humain : les articles 21, 22 et 23 du projet décrivent la procédure pour le traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cas où aucune autorisation n'a encore été octroyée dans un Etat membre et où il n'y a pas de demande en cours de traitement. Dans ce cas, la demande est traitée par tous les Etats membres où la demande est introduite, avec un Etat membre qui est choisi comme Etat membre de référence par le demandeur. Toute la procédure est clôturée dans un délai de 210 jours. Ces articles sont une transposition de l'article 28, points 1<sup>er</sup>, 3, 4 et 5, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 160 en 161 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en omvatten een omzetting van artikel 32, punten 1, 3, 4 en 5 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

9. Titel II, Hoofdstuk III, afdeling 2 : Wederzijdse erkenningsprocedure

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 24, 25 en 26 van het ontwerp beschrijven de procedure voor het behandelen van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in geval een vergunning voor het in de handel brengen voor eenzelfde geneesmiddel reeds werd verleend in een andere Lidstaat of een aanvraag daartoe in behandeling is. In dit geval wordt de aanvraag eveneens behandeld door alle Lidstaten waar een aanvraag wordt ingediend met één Lidstaat als referentielidstaat. Het voornaamste verschil bestaat erin dat reeds een procedure van 210 dagen doorlopen werd alvorens het opstarten van de wederzijdse erkenningsprocedure die opnieuw 210 dagen bestaat.

Naast de omzetting van artikel 28, punt 2 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG omvatten deze artikelen opnieuw de bepalingen van artikel 28, punten 3, 4 en 5 van Richtlijn 2001/83/EG, toegespitst op de wederzijdse erkenningsprocedure.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 162 en 163 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en zijn een omzetting van artikel 33, punt 2 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. De punten 3, 4 en 5 van dit artikel worden tevens herhaald, toegespitst op de wederzijdse erkenningsprocedure.

10. Titel II, Hoofdstuk III, afdeling 3 : Gemeenschappelijke bepalingen en Europese arbitrageprocedure

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 27 tot en met 32 van het ontwerp bevatten de procedureregels inzake het afsluiten van beide soorten Europese procedures, zowel in geval er overeenstemming is tussen de Lidstaten als wanneer er geen overeenstemming is omdat één of meer van de betrokken Lidstaten van oordeel is dat het geneesmiddel niet kan toegelaten worden wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid. In geval er geen overeenstemming is, wordt eerst door de coördinatiegroep gepoogd overeenstemming te bereiken en indien er dan nog geen overeenstemming bereikt wordt, wordt de zaak beslecht door een advies van het comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), gevolgd door een beslissing van de Europese Commissie.

Deze bepalingen zijn samen met bepaalde bepalingen opgenomen in artikel 6, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een omzetting van artikel 29, punten 1, 3, 4, 5 en 6, artikel 30, punt 2, artikel 31, punt 1 en artikel 34, punten 2 en 3, dit in zoverre daarin verplichtingen t.a.v. Belgische Staat zijn opgenomen.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 164 tot en met 167 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Zij vormen samen met bepaalde bepalingen van artikel 6, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen de omzetting van artikel 33, punten 1, 3, 4, 5 en 6, artikel 34, punt 2, artikel 35, punt 1 en artikel 38, punten 2 en 3, tevens voor zover zij verplichtingen inhouden t.a.v. de Belgische Staat.

11. Titel II, Hoofdstuk IV : Wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen.

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 33 tot en met 36 van het ontwerp bevatten de procedureregels inzake wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen, dit zowel in geval een wijziging gebeurt op aanvraag van de vergunninghouder als wanneer zij opgelegd wordt aan de vergunninghouder in geval van toepassing van dringende beperkende veiligheidsmaatregelen opgelegd door de Minister.

Voor wat betreft vergunningen die behandeld worden overeenkomstig de gedecentraliseerde procedure of de wederzijdse erkenningsprocedure worden deze regels bepaald in Verordening (EG) Nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door de bevoegde instantie verleende vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneeskundig gebruik. Dezelfde regels werden voorzien voor vergunningen voor het in de handel brengen enkel verleend in België (genoemd « nationale vergunningen »).

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 168 tot en met 171 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 160 et 161 du projet contiennent les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire et sont une transposition de l'article 32, points 1<sup>er</sup>, 3, 4 et 5, de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

9. Titre II, Chapitre III, section 2 : Procédure de reconnaissance mutuelle

Médicaments à usage humain : les articles 24, 25 et 26 du projet décrivent la procédure pour le traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cas où une autorisation de mise sur le marché a déjà été octroyée dans un autre Etat membre ou une demande à cet effet est en cours de traitement. Dans ce cas la demande est également traitée par tous les Etats membres où la demande est introduite, avec un Etat membre comme Etat membre de référence. La différence la plus importante est qu'une procédure de 210 jours à déjà été parcourue avant de démarrer la procédure de reconnaissance mutuelle qui dure à nouveau 210 jours.

A côté de la transposition de l'article 28, point 2, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE, ces articles contiennent à nouveau les dispositions de l'article 28, points 3, 4 et 5, de la Directive 2001/83/CE, en mettant l'accent sur la procédure de reconnaissance mutuelle.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 162 et 163 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire et sont une transposition de l'article 33, point 2, de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. Les points 3, 4 et 5 de cet article sont également repris, en mettant l'accent sur la procédure de reconnaissance mutuelle.

10. Titre II, Chapitre III, section 3 : Dispositions communes et procédure d'arbitrage européenne

Médicaments à usage humain : les articles 27 à 32 du projet contiennent des règles de procédure relatives à la clôture des deux sortes de procédures européennes, aussi bien dans le cas où il y a accord entre les Etats membres que dans le cas où il n'y a pas d'accord parce qu'un ou plusieurs des Etats membres concernés est d'avis que le médicament ne peut pas être permis en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique. Dans le cas où il n'y a pas d'accord, le groupe de coordination essaie d'abord de parvenir à un accord et si à ce moment on ne peut pas parvenir à un accord, le cas est clôturé par un avis du comité pour les médicaments à usage humain (CHMP), suivi par une décision de la Commission européenne.

Ces dispositions forment avec certaines dispositions reprises à l'article 6, § 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, une transposition de l'article 29, points 1<sup>er</sup>, 3, 4, 5 et 6, de l'article 30, point 2, de l'article 31, point 1<sup>er</sup> et de l'article 34, points 2 et 3, ceci pour autant que ces articles contiennent des obligations pour l'Etat belge.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 164 à 167 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Ils forment avec certaines dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments la transposition de l'article 33, points 1<sup>er</sup>, 3, 4, 5 et 6, de l'article 34, point 2, de l'article 35, point 1<sup>er</sup>, et de l'article 38, points 2 et 3, pour autant qu'ils contiennent également des obligations pour l'Etat belge.

11. Titre II, Chapitre IV : Modifications de l'autorisation de mise sur le marché

Médicaments à usage humain : les articles 33 à 36 du projet contiennent les règles de procédure relatives aux modifications de l'autorisation de mise sur le marché, ceci aussi bien dans le cas où une modification est apportée à une demande du titulaire d'autorisation que dans le cas où elle est imposée au titulaire d'autorisation en cas d'application des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité imposées par le Ministre.

En ce qui concerne les autorisations qui sont traitées conformément à la procédure décentralisée ou à la procédure de reconnaissance mutuelle ces règles sont déterminées par le Règlement (CE) N° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente pour des médicaments à usage humain et des médicaments à usage vétérinaire. Les mêmes règles ont été prévues pour les autorisations de mise sur le marché octroyées seulement en Belgique (dénommées « autorisations nationales »).

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 168 à 171 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.



## 12. Titel II, hoofdstuk V : Vijfjaarlijkse hernieuwing

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 37 van het ontwerp bevat de procedureregels in geval van een aanvraag tot vijfjaarlijkse hernieuwing. Dit artikel omvat samen met de bepalingen van artikel 6, § 1<sup>er</sup>, eerste, tweede en derde lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 24, punten 1, 2 en 3 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Daarnaast worden voor de praktische uitvoering ervan enkele regels gesteld (artikel 37, § 2).

In antwoord op de opmerking nr. 24 van de Raad van State wordt voorzien dat de procedure van artikel 121, § 1 van het ontwerp opgestart wordt op het moment dat de aanvraag tot vijfjaarlijkse hernieuwing niet tijdig ingediend is (zes maand voor het verstrijken van de geldigheid).

Door te voorzien dat de vergunning voor het in de handel brengen van rechtswege ingetrokken wordt bij het verstrijken van vijf jaar en voor zover op dat moment geen aanvraag tot hernieuwing werd ingediend, wordt tegemoet gekomen aan de opmerkingen van de Raad van State. Anderzijds wordt toch door het voorzien in het opstarten van de procedure van artikel 121, § 1, van het ontwerp voorzien in de mogelijkheid dat de vergunninghouder zijn argumenten kan laten gelden waarom de aanvraag tot hernieuwing niet tijdig werd ingediend.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 172 van het ontwerp bevat analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Er dient op gewezen te worden dat overeenkomstig artikel 28 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG de samenstelling van de aanvraag voor vijfjaarlijkse hernieuwing van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik enigszins verschilt. Dit artikel is samen met de bepalingen van artikel 6, § 1<sup>er</sup>, eerste, tweede en derde lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van artikel 28, punten 1, 2 en 3 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

Inzake opmerking 57 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als gegeven aangaande opmerking 24 van de Raad van State.

## 13. Titel II, Hoofdstuk VI : Bepalingen betreffende specifieke categorieën geneesmiddelen :

Dit Hoofdstuk is voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet onderverdeeld in afdelingen, vermits enkel bijzondere bepalingen ten aanzien van homeopathische geneesmiddelen voorzien zijn.

Voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik is dit Hoofdstuk onderverdeeld in 4 afdelingen :

- homeopathische geneesmiddelen
- traditionele kruidengeneesmiddelen
- radiofarmaceutica
- geneesmiddelen bereid op basis van menselijk bloed of plasma

### Homeopathische geneesmiddelen :

voor menselijk gebruik : de artikelen 38 tot en met 42 van het ontwerp bevatten voornamelijk met betrekking tot de samenstelling van de aanvraag, bijzondere voorschriften ten aanzien van de homeopathische geneesmiddelen die in aanmerking komen voor een vereenvoudigde registratieprocedure. Tevens wordt bepaald welke voorschriften van dit besluit van toepassing zijn op welke categorie homeopathische geneesmiddelen.

Deze artikelen omvatten een omzetting van de artikelen 14 tot en met 16 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG, alsook de artikelen 53, 85 en 119 van deze Richtlijn. Er werd immers gepoogd alle bepalingen inzake homeopathische geneesmiddelen samen te brengen in één Hoofdstuk. Een uitzondering hierop zijn de specifieke bepalingen ten aanzien van de etikettering van homeopathische geneesmiddelen die voorzien zijn in Titel III, Hoofdstuk III, artikelen 59 en 60 van het ontwerp.

Wat de opmerking 26 van de Raad van State inzake artikel 39 van het ontwerp betreft, werd het advies van de Raad van State gevolgd in die mate dat verwezen wordt naar de bepalingen inzake de wederzijdse erkenningsprocedure en de gedecentraliseerde procedure, dit conform artikel 13, punt 1 van Richtlijn 2001/83/EG.

Wat de opmerking 27 van de Raad van State inzake artikel 41 van het ontwerp betreft, werd het advies van de Raad van State gevolgd in die mate dat het ontwerp stelt dat bijzondere voorschriften voor het uitvoeren en het beoordelen van de klinische en preklinische beproeving overeenkomstig de beginselen en bijzondere kenmerken van de homeopathische geneeskunde zullen bepaald worden. De termen « het uitvoeren en het beoordelen » strekken tot aflijning van de delegatie toegekend aan de Minister. Deze bijzondere voorschriften zullen uiteraard enkel betrekking hebben op klinische en preklinische proeven die uitgevoerd werden met het oog op het bekomen van de vergunning voor het in de handel brengen.

## 12. Titre II, Chapitre V : Renouvellement quinquennal

Médicaments à usage humain : l'article 37 du projet contient des règles de procédure dans le cas d'une demande de renouvellement quinquennal. Cet article forme avec les dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéas 1, 2 et 3, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 24, points 1<sup>er</sup>, 2 et 3 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE. En outre, quelques règles sont prévues pour l'application en pratique (article 37, § 2).

En réponse à la remarque n° 24 du Conseil d'Etat, il est prévu que la procédure de l'article 121, § 1<sup>er</sup> du projet est entamée au moment où la demande de renouvellement quinquennal n'est pas introduite à temps (six mois avant l'expiration de la validité).

En prévoyant que l'autorisation est radiée de plein droit au moment de l'expiration des 5 ans et pour autant qu'une demande de renouvellement n'est pas introduite à ce moment, les remarques du Conseil d'Etat sont rencontrées. D'autre part, en prévoyant l'entamement de la procédure de l'article 121, § 1<sup>er</sup>, il est quand même prévu dans la possibilité que le titulaire d'autorisation peut faire valoir ses arguments pour lesquelles la demande de renouvellement n'a pas été introduite à temps.

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 172 du projet contient les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Il faut attirer l'attention sur le fait que conformément à l'article 28 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE, la composition du dossier de la demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché pour un médicament à usage vétérinaire diffère quelque peu. Cet article forme avec les dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéas 1, 2 et 3 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète de l'article 28, points 1, 2 et 3 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

En ce qui concerne la remarque 57 du Conseil d'Etat, les mêmes arguments que ceux donnés par rapport à la remarque 24 du Conseil d'Etat sont valables.

## 13. Titre II, Chapitre VI : Dispositions relatives à des catégories spécifiques de médicaments :

Ce Chapitre n'est pas divisé en sections pour les médicaments à usage vétérinaire, puisque des dispositions spécifiques ne sont prévues que pour les médicaments homéopathiques.

Pour les médicaments à usage humain, ce Chapitre est divisé en 4 sections :

- médicaments homéopathiques
- médicaments traditionnels à base de plantes
- médicaments radiopharmaceutiques
- médicaments dérivés du sang ou du plasma humains

### Médicaments homéopathiques :

à usage humain : les articles 38 à 42 contiennent surtout des dispositions spécifiques relatives à la composition du dossier pour la demande concernant les médicaments homéopathiques qui entrent en ligne de compte pour la procédure d'enregistrement simplifiée. Les prescriptions du présent projet qui sont d'application et les catégories de médicaments homéopathiques qu'elles concernent sont également déterminées.

Ces articles sont une transposition des articles 14 à 16 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE, ainsi que les articles 53, 85 et 119, de cette Directive. On a notamment tenté de rassembler toutes les dispositions relatives aux médicaments homéopathiques dans un Chapitre. Une exception à ceci sont les dispositions spécifiques relatives à l'étiquetage des médicaments homéopathiques qui sont prévues au Titre III, Chapitre III, articles 59 et 60 du projet.

En ce qui concerne la remarque 26 du Conseil d'Etat concernant l'article 39 du projet, l'avis du Conseil d'Etat a été suivi dans la mesure où une référence est faite aux dispositions relatives à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée, conformément à l'article 13, point 1, de la Directive 2001/83/CE.

En ce qui concerne la remarque 27 du Conseil d'Etat concernant l'article 41 du projet, l'avis du Conseil d'Etat a été suivi dans la mesure où le projet stipule que des règles particulières relatives à l'exécution et l'évaluation des essais précliniques et cliniques seront définies conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique. Les termes « exécution et évaluation » utilisés visent à préciser les limites de la délégation accordée au Ministre. Ces règles particulières ne concerneront évidemment que les essais précliniques et cliniques exécutés en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 173 tot en met 178 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Zij zijn een omzetting van de artikelen 16 tot en met 20 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG alsook de artikelen 57 en 86 van deze Richtlijn. Naar analogie met geneesmiddelen voor menselijk gebruik werden de regels inzake distributie van toepassing gemaakt op homeopathische geneesmiddelen, bij gebreke aan een bepaling terzake in Richtlijn 2001/82/EG. De specifieke artikelen inzake etikettering zijn opgenomen in de artikelen 183 en 184 van het ontwerp.

Inzake opmerking 59 van de Raad van State geldt hetzelfde argument als voor opmerking 26.

Afdeling 2 : Traditionele kruidengeneesmiddelen : de artikelen 43 tot en met 50 van het ontwerp bevatten een getrouwe omzetting van de artikelen 16bis tot en met 16nonies van Richtlijn 2004/24/EG tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG. Voor wat betreft artikel 16nonies werden enkel de bepalingen opgenomen die verplichtingen ten aanzien van de Belgische Staat bevatten. Artikel 16ter werd niet opnieuw opgenomen vermits dit algemene bepalingen bevat die gelden ten aanzien van alle geneesmiddelen, zoals voorzien in artikel 6, § 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. Artikel 16octies, 2, werd opgenomen in Titel III aangaande de etikettering en de bijsluiter (zie redenering homeopathische geneesmiddelen).

Afdeling 3 : radiofarmaceutica : artikel 51 van het ontwerp omvat de specifieke vereisten inzake een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen voor radiofarmaceutica. Het betreft een volledige omzetting van artikel 9 van Richtlijn 2001/83/EG.

Afdeling 4 : geneesmiddelen bereid op basis van menselijk bloed of plasma : artikel 52 van het ontwerp omvat eveneens specifieke vereisten voor de aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen ten aanzien van deze geneesmiddelen. Het betreft een omzetting van de artikelen 110 en 115 van Richtlijn 2001/83/EG.

#### 14. Titel III, Hoofdstuk I : Buitenverpakking en primaire verpakking

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 53 en 54 van het ontwerp leggen de minimale vereiste te vermelden gegevens vast op de buitenverpakking en de primaire verpakking.

De artikelen 53 en 54, §§ 1, 2 en 3 vormen een omzetting van de artikelen 54 en 55 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Wat de opmerking 29 van de Raad van State betreft inzake de mogelijkheid voorzien voor de Minister of zijn afgevaardigde in artikel 54, §§ 2 en 3 van het ontwerp om afwijking te verlenen inzake het verplicht vermelden van alle gegevens voor kleine primaire verpakkingen, wordt voldaan aan deze opmerking in die mate dat gepreciseerd wordt dat deze afwijking enkel mogelijk is indien zij conform is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie ». Deze richtsnoeren worden opgesteld door de Europese Commissie in samenwerking met de Lidstaten en gelden als interpretatie van de Richtlijnen met het oog op de toepassing ervan in praktijk. In die zin dienen zij beschouwd te worden als conform de Richtlijnen.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 179 t/m. 181 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het betreft een omzetting van artikel 58, punten 1, 2, 3, 4 en de artikelen 59 en 60 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

Inzake de opmerkingen 61 en 62 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als deze gegeven aangaande opmerking 29 van de Raad van State (in casu artikel 180, §§ 1 en 2, van het ontwerp).

#### 15. Titel III, Hoofdstuk II : Bijsluiter

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : artikel 55 van het ontwerp bevat de vereiste vermeldingen in de bijsluiter en is een omzetting van artikel 59, punten 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : artikel 182 van het ontwerp bevat analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en is een omzetting van artikel 61, punt 2, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

à usage vétérinaire : les articles 173 à 178 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Ils sont une transposition des articles 16 à 20 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE ainsi que les articles 57 et 86 de cette Directive. Par analogie avec les médicaments à usage humain, les règles relatives à la distribution ont été rendues applicables aux médicaments homéopathiques, à défaut d'une disposition à cet effet dans la Directive 2001/82/CE. Les dispositions spécifiques à l'étiquetage sont reprises aux articles 183 et 184 du projet.

En ce qui concerne la remarque 59 du Conseil d'Etat, le même argument que celle pour la remarque 26 est valable.

Section 2 : Médicaments traditionnels à base de plantes : les articles 43 à 50 du projet contiennent une transposition fidèle des articles 16bis à 16nonies de la Directive 2004/24/CE modifiant la Directive 2001/83/CE. En ce qui concerne l'article 16nonies, seules les dispositions qui contiennent des obligations pour l'Etat belge ont été reprises. L'article 16ter n'a pas été repris à nouveau puisqu'il contient des dispositions générales qui sont valables pour tous les médicaments, telles que prévues par l'article 6, § 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. L'article 16octies, point 2 a été repris au Titre III relatif à l'étiquetage et la notice (voir raisonnement pour les médicaments homéopathiques).

Section 3 : médicaments radiopharmaceutiques : l'article 51 du projet contient des exigences spécifiques relatives à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament radiopharmaceutique. Il concerne une transposition complète de l'article 9 de la Directive 2001/83/CE.

Section 4 : médicaments dérivé du sang ou du plasma humains : l'article 52 du projet contient également des exigences spécifiques pour une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ces médicaments. Il concerne une transposition complète des articles 110 et 115 de la Directive 2001/83/CE.

#### 14. Titre III, Chapitre 1<sup>er</sup> : Emballage extérieur et conditionnement primaire

Médicaments à usage humain : les articles 53 et 54 du projet fixent les mentions minimales requises à mentionner sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire.

Les articles 53 et 54, §§ 1<sup>er</sup>, 2 et 3, sont une transposition des articles 54 et 55 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

En ce qui concerne la remarque 29 du Conseil d'Etat relative à la possibilité prévue pour le Ministre ou son délégué à l'article 54, §§ 2 et 3, du projet, de dispenser de mentionner obligatoirement toutes les mentions sur les petits conditionnements primaires, il est répondu à cette remarque dans la mesure où il est spécifié que cette dispensation n'est possible que si elle est conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne ». Ces lignes directrices sont élaborées par la Commission européenne en collaboration avec les Etats membres et valent comme l'interprétation des Directives en vue de leur application en pratique. Dans ce sens, elles doivent être considérées comme conformes aux Directives.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 179 à 181 du projet contiennent les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Ils concernent une transposition de l'article 58, points 1, 2, 3 et 4 et des articles 59 et 60 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

En ce qui concerne les remarques 61 et 62 du Conseil d'Etat, les mêmes arguments que ceux donnés par rapport à la remarque 29 du Conseil d'Etat sont valables (in casu article 180, §§ 1<sup>er</sup> et 2 du projet).

#### 15. Titre III, Chapitre II : Notice

Médicaments à usage humain : l'article 55 du projet contient les mentions requises dans la notice et est une transposition de l'article 59, points 1 et 2, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : l'article 182 du projet contient les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire et est une transposition de l'article 61, point 2, de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.



## 16. Titel III, Hoofdstuk III : Specifieke bepalingen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 56 tot en met 60 van het ontwerp bevatten in hoofdzaak de aangepaste regels inzake verplichte vermeldingen in etiketteringen of bijsluiters ten aanzien van specifieke categorieën geneesmiddelen, namelijk homeopathische geneesmiddelen, traditionele kruidengeneesmiddelen, radiofarmaceutica en geneesmiddelen bereid op basis van menselijk bloed of plasma. Verder worden ook de regels opgenomen waarbij bepaalde bijkomende vermeldingen mogen of moeten opgenomen worden. Artikel 56, § 1, van het ontwerp is een omzetting van artikel 62 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Inzake opmerking 31 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als deze gegeven aangaande opmerking 29 van de Raad van State (zie punt 14, in casu artikel 56, §§ 2 en 3, van het ontwerp).

Artikel 57 is een omzetting van de artikelen 66 en 67 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Artikel 58 omvat in toepassing van artikel 57 van Richtlijn 2001/83/EG bijkomende vereisten voor de identificatie van geneesmiddelen die als actief bestanddeel stabiele plasmaderivaten van menselijke oorsprong bevatten. Dit met het oog op de traceerbaarheid van deze geneesmiddelen. Artikel 59 en artikel 60, § 1, van het ontwerp vormen een omzetting van artikel 69, punt 1, en deels van artikel 16, punt 1, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Artikel 60, § 2, bevat specifiek ten aanzien van homeopathische geneesmiddelen een gelijkaardige bepaling als opgenomen in artikel 54, § 2, van het ontwerp en hetzelfde argument als ten aanzien van opmerking 29 van de Raad van State geldt bijgevolg. Gelet op de bepaling van artikel 59 van het ontwerp lijkt dit in conformiteit met Richtlijn 2001/83/EG, hoewel de Richtlijn ten aanzien van de homeopathische geneesmiddelen die via de vereenvoudigde registratieprocedure vergund worden geen dergelijke bepaling bevat. Artikel 60, § 3, vormt een omzetting van artikel 16octies, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/24/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 183 t/m. 187 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 183 van het ontwerp is een omzetting van artikel 64 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. Artikel 184 bevat eenzelfde concept als voorzien in artikel 60, § 2, van het ontwerp en bijgevolg geldt hetzelfde argument als voor opmerking 29 van de Raad van State (in casu opmerking 64). De artikelen 185 en 187 van het ontwerp vormen een omzetting van artikel 58, punt 5, van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. Artikel 186 van het ontwerp bevat in toepassing van artikel 63 van Richtlijn 2001/82/EG de vereiste van vermelding van het wettelijk regime voor het verschaffen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

## 17. Titel IV : Indeling van de geneesmiddelen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 61 tot en met 65 van het ontwerp bevatten in eerste instantie de criteria overeenkomstig dewelke geneesmiddelen aan een voorschrift worden onderworpen alsook de criteria overeenkomstig dewelke zij worden ingedeeld in bepaalde subcategorieën zoals voorzien in artikel 6, § 1bis, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (o.a. bijzonder voorschrift, voorschrift gereserveerd aan bepaalde groepen specialisten en/of aflevering voorbehouden aan ziekenhuisapothekers). Ter verduidelijking worden ook de bijzondere regimes voor de aflevering van de geneesmiddelen die aan bepaalde voorwaarden of aan een risico-beheerprogramma worden onderworpen, vermeld.

De artikelen 61, 62, 63 en 65, §§ 1 en 2, van het ontwerp vormen een omzetting van artikel 71 van Richtlijn 2001/83/EG. Artikel 65, § 3, van het ontwerp is een omzetting van artikel 72 van deze Richtlijn. Artikel 64 van het ontwerp is zoals hoger vermeld enkel bedoeld ter verduidelijking.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 188 t/m. 190 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 188 van het ontwerp is een omzetting van artikel 67 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. De bepaling inzake het voorschrijven vermeld in dit artikel, namelijk dat slechts een hoeveelheid geneesmiddelen mag worden voorgeschreven die noodzakelijk is voor de beoogde behandeling of therapie behoort niet tot het toepassingsgebied van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen en bijgevolg ook niet tot dat van dit ontwerp. Dergelijke bepaling is echter wel opgenomen in de wet van 28 augustus 1991 inzake de uitoefening van de diergeneeskunde.

De artikelen 189 en 190 van het ontwerp zijn zoals artikel 64 van het ontwerp eerder bedoeld ter verduidelijking.

## 16. Titre III, Chapitre III : Dispositions spécifiques

Médicaments à usage humain : les articles 56 à 60 du projet contiennent principalement les règles adaptées relatives aux mentions requises dans l'étiquetage ou la notice par rapport aux catégories spécifiques de médicaments, c.à.d. les médicaments homéopathiques, les médicaments traditionnels à base de plantes, les radiopharmaceutiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains. En outre, les règles qui disposent de quel moment des mentions complémentaires peuvent ou doivent être reprises sur l'étiquetage sont aussi prévues. L'article 56, § 1<sup>er</sup>, du projet est une transposition de l'article 62 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

En ce qui concerne la remarque 31 du Conseil d'Etat, les mêmes arguments que ceux donnés par rapport à la remarque 29 du Conseil d'Etat sont valables (voir point 14, in casu l'article 56, §§ 2 et 3, du projet).

L'article 57 est une transposition des articles 66 et 67 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE. L'article 58 contient en application de l'article 57 de la Directive 2001/83/CE des exigences complémentaires pour l'identification des médicaments qui contiennent comme substance active des dérivés stables de plasma d'origine humaine. Ceci en vue de la traçabilité de ces médicaments. L'article 59 et l'article 60, § 1<sup>er</sup>, du projet sont une transposition de l'article 69, point 1 et partiellement de l'article 16, point 1 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE. L'article 60, § 2 contient spécifiquement par rapport aux médicaments homéopathiques une disposition analogue telle que reprise à l'article 54, § 2, du projet et par conséquent l'argument pour la remarque 29 du Conseil d'Etat est donc valable. Vu la disposition de l'article 59 du projet, ceci semble être en conformité avec la Directive 2001/83/CE, bien que la Directive ne contient pas de disposition pareille par rapport aux médicaments homéopathiques qui sont autorisés conformément à la procédure d'enregistrement simplifiée. L'article 60, § 3, est une transposition de l'article 16octies, point 2, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/24/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 183 à 187 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

L'article 183 du projet est une transposition de l'article 64 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. L'article 184 du projet contient un concept identique tel que prévu à l'article 60, § 2, du projet et par conséquent l'argument pour la remarque 29 du Conseil d'Etat est valable (in casu remarque 64). Les articles 185 et 187 du projet sont une transposition de l'article 58, point 5 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. L'article 186 du projet contient, en application de l'article 63 de la Directive 2001/82/CE, l'exigence de mention du régime légal pour la fourniture de médicaments à usage vétérinaire.

## 17. Titre IV : Classification des médicaments

Médicaments à usage humain : Les articles 61 à 65 du projet contiennent en première instance les critères selon lesquels les médicaments sont soumis à prescription ainsi que les critères selon lesquels ils sont divisés en sous-catégories tels que visés à l'article 6, § 1<sup>er</sup>bis, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (par ex. prescription spécifique, prescription réservée à certaines groupes de spécialistes et/ou délivrance réservée aux pharmaciens d'hôpitaux). En vue de la clarification des régimes spécifiques pour la délivrance des médicaments qui sont soumis à certaines conditions ou soumis à un programme de gestion des risques sont aussi mentionnés.

Les articles 61, 62, 63 et 65, §§ 1<sup>er</sup> et 2, du projet sont une transposition de l'article 71 de la Directive 2001/83/CE. L'article 65, § 3 du projet est une transposition de l'article 72 de cette Directive. L'article 64 du projet est comme mentionné plus haut seulement destiné à clarifier.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 188 à 190 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

L'article 188 du projet est une transposition de l'article 67 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. La disposition concernant la prescription visée dans cet article, c.à.d. le fait que seul une quantité de médicaments qui est nécessaire pour le traitement ou la thérapie envisagé, peut être prescrite n'appartient pas au champ d'application de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et par conséquent, pas à celui du présent projet. Une telle disposition est par contre reprise dans la loi du 28 août 1991 relatif à l'exercice de la médecine vétérinaire.

Les articles 189 et 190 du projet sont comme l'article 64 du projet plutôt destinés à clarifier.

## 18. Titel V : Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 66 tot en met 73 van het ontwerp vormen een getrouwe omzetting van titel IX van Richtlijn 2001/83/EG inzake geneesmiddelenbewaking, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Nieuw ten aanzien van de vroegere bepalingen inzake farmacovigilantie zijn voornamelijk de aangebrachte wijzigingen inzake de periodiciteit van de veiligheidsverslagen en de wijze van rapportering van bijwerkingen. Enkel artikel 68 van het ontwerp bevat nationale bepalingen ten aanzien van de erkenning van de verantwoordelijke persoon inzake de geneesmiddelenbewaking en dit met het oog op het verzekeren van de praktische uitvoering van de bepalingen van de Richtlijn.

Samen met artikel 12*sexies* van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen vormen deze artikelen een volledige omzetting van de artikelen 101 tot en met 107 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG, in zoverre zij verplichtingen t.a.v. de Belgische Staat bevatten.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 191 tot en met 200 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Zij vormen samen met artikel 12*sexies* van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen een volledige omzetting van de artikelen 72 tot en met 78 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG, in zoverre zij verplichtingen t.a.v. de Belgische Staat bevatten.

## 19. Titel VI, Hoofdstuk 1 : Vergunning voor vervaardiging, invoer en uitvoer.

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 74 tot en met 83 van het ontwerp bevatten de algemene regels inzake het bekomen van een vergunning voor de vervaardiging, de in – en uitvoer van geneesmiddelen alsook de procedureregels inzake het behandelen van aanvragen tot vergunning en aanvragen tot wijziging ervan. De artikelen 74 tot en met 81 van het ontwerp vormen een getrouwe omzetting van de desbetreffende bepalingen van titel IV inzake vervaardiging en invoer van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij richtlijn 2004/27/EG, met uitzondering van artikel 75. De artikelen 82 en 83 zijn nationale maatregelen inzake de aanduiding van de persoon bevoegd om de inspecties uit te voeren en de procedureregels inzake het behandelen van aanvragen voor een vergunning of aanvragen tot wijziging daarvan. Dit uiteraard binnen de termijn voorzien in Richtlijn 2001/83/EG. Inzake de opmerking 36 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als voor opmerking 29 (zie punt 14).

Artikel 75 omvat een bijkomende vereiste indien de aanvraag voor de vervaardiging geneesmiddelen die radio – isotopen bevatten, betreft. Dit teneinde te voldoen aan de vereisten van het koninklijk besluit van 20 juli 2001 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, van de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen, hetgeen een omzetting is van verschillende Europese richtlijnen terzake (o.m. richtlijn 96/49/EG en 97/43/Euratom).

Artikel 74 van het ontwerp vormt een omzetting van artikel 41 van Richtlijn 2001/83/EG. De artikelen 76 tot en met 81 van het ontwerp vormen een omzetting van de artikelen 43 tot en met 47 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 201 tot en met 210 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 201 van het ontwerp vormt een omzetting van artikel 45 van Richtlijn 2001/82/EG. De artikelen 203 tot en met 208 vormen een omzetting van de artikelen 47 tot en met 51 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. De artikelen 202, 209 en 210 bevatten analoge bepalingen als de artikelen 75, 82 en 83 ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Voor wat betreft opmerking 66 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als voor opmerking 29 (zie punt 14).

## 20. Titel IV, Hoofdstuk II : De bevoegde persoon

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 84 tot en met 86 van het ontwerp bevatten de bepalingen inzake de vereisten gesteld aan de bevoegde persoon die elke vergunninghouder als bedoeld in Hoofdstuk I ter beschikking dient te hebben.

## 18. Titre V : Pharmacovigilance

Médicaments à usage humain : les articles 66 à 73 du projet sont une transposition fidèle du Titre IX de la Directive 2001/83/CE relatif à la pharmacovigilance, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE. Ce qui est nouveau par rapport aux dispositions antérieures relatives à la pharmacovigilance sont surtout les modifications apportées à la périodicité des rapports de sécurité et la manière de rapportage des effets indésirables. Seul l'article 68 du projet contient des dispositions nationales relatives à l'agrément de la personne responsable en matière de pharmacovigilance et ceci en vue d'assurer l'exécution en pratique des dispositions de la Directive.

Avec l'article 12*sexies* de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, ces articles sont une transposition complète des articles 101 à 107 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE, ceci pour autant qu'ils contiennent des obligations pour l'Etat belge.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 191 à 200 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Ils forment avec l'article 12*sexies* de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments une transposition complète des articles 72 à 78 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE, ceci pour autant qu'ils contiennent des obligations pour l'Etat belge.

19. Titre VI, Chapitre 1<sup>er</sup> : Autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation.

Médicaments à usage humain : les articles 74 à 83 du projet contiennent les règles générales relatives à l'obtention d'une autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation des médicaments ainsi que les règles de procédure relatives au traitement des demandes d'autorisation et des demandes de leur modification. Les articles 74 à 81 du projet sont une transposition complète des dispositions afférentes du Titre IV relatif à la fabrication et l'importation de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE, à l'exception de l'article 75 du projet. Les articles 82 et 83 sont des mesures nationales relatives à la désignation de la personne compétente pour exécuter des inspections et les règles de procédure relatives au traitement des demandes d'une autorisation et les demandes de leur modification. Ceci évidemment dans le délai prévu par la Directive 2001/83/CE. En ce qui concerne la remarque 36 du Conseil d'Etat les mêmes arguments que ceux pour la remarque 29 sont valables (voir point 14).

L'article 75 du projet contient une exigence complémentaire si la demande de fabrication concerne des médicaments qui contiennent des radio – isotopes. Ceci afin de répondre aux exigences de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 portant règlement général de la protection de la population, des travailleurs et de l'environnement contre le danger des rayonnements ionisants, qui est une transposition de différentes Directives européennes à ce sujet (entre autres Directive 96/49/CE et 97/43/Euratom).

L'article 74 du projet est une transposition de l'article 41 de la Directive 2001/83/CE. Les articles 76 à 81 du projet sont une transposition des articles 43 à 47 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 201 à 210 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

L'article 201 du projet est une transposition de l'article 45 de la Directive 2001/82/CE. Les articles 203 à 208 sont une transposition des articles 47 à 51 de la Directive 2001/82/CE. Les articles 203 à 208 sont une transposition des articles 47 à 51 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. Les articles 202, 209 et 210 contiennent des dispositions analogues aux articles 75, 82 et 83 par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. En ce qui concerne la remarque 66 du Conseil d'Etat les mêmes arguments que ceux pour la remarque 29 sont valables (voir point 14).

## 20. Titre VI, Chapitre II : La personne qualifiée

Médicaments à usage humain : les articles 84 à 86 du projet contiennent des dispositions relatives aux exigences qui sont posées à la personne qualifiée que chaque titulaire d'autorisation visé au Chapitre I<sup>er</sup> doit avoir à sa disposition.

Eerst en vooral worden de vereisten vastgelegd inzake de diploma – en ervaringsvereisten voor deze bevoegde persoon en verder worden de verplichtingen uiteengezet waaraan deze persoon moet voldoen om deze functie te kunnen uitoefenen. Laatste genoemde vereisten zijn nationale bepalingen met het oog op de praktische uitvoering van de Richtlijn die stelt dat de vergunninghouder moet « beschikken » over deze persoon. Verder worden de bepalingen opgenomen i.v.m. de taken waarvoor deze persoon bevoegd is alsook de sancties indien de verantwoordelijke persoon zijn verplichtingen en verantwoordelijkheden niet nakomt.

Artikel 84 van het ontwerp is een omzetting van de artikelen 49 en 50 van Richtlijn 2001/83/EG. Artikel 85 van het ontwerp bevat de nationale bepalingen met het oog op de praktische uitvoering van de vereisten van artikel 52 van Richtlijn 2001/83/EG. Artikel 86 vormt de omzetting van artikel 51 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 211 tot en met 213 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Artikel 211 vormt de omzetting van de artikelen 53 en 54 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. Artikel 212 bevat de overeenkomstige nationale bepalingen zoals uiteengezet inzake artikel 85 van het ontwerp, in casu in toepassing van artikel 56 van Richtlijn 2001/82/EG. Artikel 213 vormt de omzetting van artikel 55 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

In verband met de opmerking 69 van de Raad van State, namelijk het feit dat geen omzetting voorzien is van artikel 44, punt 3, tweede lid van Richtlijn 2001/82/EG kan het volgende opgemerkt worden. Deze bepaling is geen nieuwe bepaling ingevoegd bij Richtlijn 2004/28/EG in Richtlijn 2001/82/EG en ook in de huidige geldende regelgeving, bovenvermeld koninklijk besluit van 6 juni 1960, wordt deze bepaling niet voorzien. Er is immers gebleken dat deze bepaling niet wordt toegepast in de courante intracommunautaire handel in geneesmiddelen. Bijgevolg is er geen reden om deze bepaling op te nemen in het Belgisch recht.

#### 21. Titel IV, Hoofdstuk III : Bijzondere bepalingen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 87 tot en met 89 van het ontwerp bevatten bijkomende regels inzake geneesmiddelen die wegens hun aard (vb. geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma en immunologische geneesmiddelen) aan bijkomende vereisten worden onderworpen. Deze vereisten bestaan uit een analyse, voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen, door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid of door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium (vb. het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit). Uiteraard worden loten geneesmiddelen geanalyseerd in een andere Lidstaat erkend op basis van analysecertificaten verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat. Artikel 87 van het ontwerp bevat nationale bepalingen. § 1 van dit artikel voorziet bijkomende vereisten zoals hoger bedoeld ten aanzien van geneesmiddelen door de Staat aangekocht, bereid of gefabriceerd worden. § 2 van dit artikel omvat maatregelen met het oog op de praktische toepassing van artikel 86 van het ontwerp. Inzake de opmerking 38 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als deze gegeven voor opmerking 29 (zie punt 14). De artikelen 88 en 89 van het ontwerp vormen de omzetting van de artikelen 113, 114 en 115 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 214 tot en met 216 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is enkel een bijkomende controle voor immunologische geneesmiddelen voorzien.

Artikel 215 van het ontwerp vormt de omzetting van artikel 82 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. De artikelen 214 en 216 bevatten gelijkaardige nationale bepalingen zoals voorzien in artikel 87 van het ontwerp. Inzake opmerking 68 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als deze gegeven voor opmerking 29 (zie punt 14).

#### 22. Titel VII, Hoofdstuk I : Vergunning voor groothandel

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 90 tot en met 99 van het ontwerp bevatten de algemene regels inzake het bekomen van een vergunning voor groothandel in geneesmiddelen en de procedureregels inzake het behandelen van aanvragen tot de vergunning voor groothandel en aanvragen tot wijziging ervan.

De artikelen 90 tot en met 94 van het ontwerp vormen een omzetting van de artikelen 78 t/m. 80 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2001/27/EG. Artikel 95 van het ontwerp omvat nationale bepalingen in uitvoering van artikel 77, punt 3 van Richtlijn 2001/83/EG. Artikel 96 van het ontwerp omvat nationale bepalingen met het oog op de uitvoering van artikel 77, punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG.

Tout d'abord des conditions relatives aux exigences de diplôme et d'expérience pour cette personne qualifiée sont fixées et plus loin les obligations auxquelles cette personne doit répondre pour pouvoir exercer cette fonction sont exposées. Ces dernières exigences mentionnées sont des dispositions nationales en vue de l'exécution en pratique de la Directive qui détermine que la titulaire de l'autorisation doit « disposer » de cette personne. En outre des dispositions en ce qui concerne les tâches pour lesquelles cette personne est compétente ainsi que les sanctions si la personne qualifiée ne remplit pas ses obligations et responsabilités sont reprises.

L'article 84 du projet est une transposition des articles 49 et 50 de la Directive 2001/83/CE. L'article 85 du projet contient les dispositions nationales en vue de l'exécution en pratique des exigences de l'article 52 de la Directive 2001/83/CE. L'article 86 est une transposition de l'article 51 de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/27/EG.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 211 à 213 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

L'article 211 est la transposition des articles 53 et 54 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE. L'article 212 contient les dispositions nationales analogues telles qu'exposées relatif à l'article 85 du projet, in casu en application de l'article 56 de la Directive 2001/82/CE. L'article 213 est la transposition de l'article 55 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée par la Directive 2004/28/CE.

En ce qui concerne la remarque 69 du Conseil d'Etat, c.à.d. le fait qu'il n'y a pas de transposition prévue de l'article 44, point 3, alinéa 2 de la Directive 2001/82/CE, les remarques suivantes peuvent être faites. Cette disposition n'est pas une nouvelle disposition insérée par la Directive 2004/28/CE dans la Directive 2001/82/CE et dans la législation actuelle en vigueur, l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, cette disposition n'est pas prévue non plus. En effet, il est apparu que cette disposition n'est pas appliquée dans le commerce intracommunautaire courante de médicaments. Dès lors il n'y a pas de raison de prévoir cette disposition en droit belge.

#### 21. Titre IV, Chapitre III : Dispositions particulières

Médicaments à usage humain : les articles 87 à 89 du projet contiennent des règles particulières relatives aux médicaments qui en raison de leur nature (par ex. les médicaments à base de sang ou de plasma et les médicaments immunologiques) sont soumis à des exigences complémentaires. Ces exigences consistent en une analyse, avant la mise sur le marché de ces médicaments, par l'Institut Scientifique Santé publique ou par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments (par ex. la Direction européenne de la qualité des médicaments). Il est évident que les lots de médicaments analysés dans un autre Etat membre sont reconnus sur base des certificats d'analyse octroyés par l'autorité compétente de cet Etat membre. L'article 87 du projet contient des dispositions nationales. Le § 1<sup>er</sup> de cet article prévoit des exigences complémentaires telles que prévues plus haut par rapport aux médicaments qui sont achetés, préparés ou fabriqués par l'Etat. Le § 2 de cet article contient des mesures en vue de l'application en pratique de l'article 86 du projet. En ce qui concerne la remarque 38 du Conseil d'Etat, les mêmes arguments que ceux donnés pour la remarque 29 sont valables (voir point 14). Les articles 88 et 89 du projet sont une transposition des articles 113, 114 et 115 de la Directive 2001/83/CE, tels que modifiés par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 214 à 216 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Pour les médicaments à usage vétérinaire un contrôle complémentaire n'est prévu que pour les médicaments immunologiques.

L'article 215 du projet est une transposition de l'article 82 de la Directive 2001/82/CE, tel que modifié par la Directive 2004/28/CE. Les articles 214 et 216 contiennent des dispositions nationales semblables telles que prévues à l'article 87 du projet. En ce qui concerne la remarque 68 du Conseil d'Etat les mêmes arguments que ceux donnés pour la remarque 29 sont valables (voir point 14).

#### 22. Titre VII, Chapitre 1<sup>er</sup> : Autorisation de distribution en gros

Médicaments à usage humain : les articles 90 à 99 du projet contiennent les règles générales pour l'obtention d'une autorisation de distribution en gros des médicaments ainsi que les règles de procédure relatives au traitement des demandes d'autorisation de distribution en gros et des demandes de leur modification.

Les articles 90 à 94 du projet sont une transposition des articles 78 à 80 de la Directive 2001/83/CE, tels que modifiés par la Directive 2004/27/CE. L'article 95 du projet contient des dispositions nationales en exécution de l'article 77, point 3 de la Directive 2001/83/CE. L'article 96 du projet contient des dispositions nationales en vue de l'exécution de l'article 77, point 7 de la Directive 2001/83/CE.



De artikelen 97 en 98 van het ontwerp omvatten nationale bepalingen met het oog op de uitvoering van de bepalingen van de Richtlijn 2001/83/EG, bijvoorbeeld artikel 77, punten 5 en 6. Inzake opmerking 41 van de Raad van state gelden dezelfde argumenten als deze gegeven voor opmerking 29 (zie punt 14).

Artikel 99 van het ontwerp vormt een omzetting van artikel 82 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij richtlijn 2004/27/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 217 tot en met 225 van het ontwerp omvatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Een belangrijk verschil werd ingebouwd ten aanzien van de distributie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, namelijk het feit dat deze geneesmiddelen door de groothandelaars niet kunnen geleverd worden aan personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek (apothekers) of aan personen gemachtigd geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren (dierenartsen). Zij kunnen de geneesmiddelen slechts leveren aan andere vergunninghouders, aan vergunninghouders belast met verplichtingen inzake openbare dienstverlening en, in het geval van gemedicineerde voormengsels, eveneens aan erkende fabrikanten van gemedicineerde diervoeders. Deze bepalingen werden ingevoerd met het oog op een zo efficiënt mogelijke traceerbaarheid van het distributiecircuit van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Deze bepalingen zijn in overeenstemming met artikel 65, punt 4, van Richtlijn 2001/82/EG.

Er dient op gewezen te worden dat de bepalingen van Richtlijn 2001/82/EG inzake groothandel van geneesmiddelen iets minder nauwkeurig en uitgebreid geformuleerd zijn als deze voorzien in Richtlijn 2001/83/EG inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Er werd voor geopteerd om bij de omzetting de bepalingen van beide Richtlijnen zo coherent mogelijk toe te passen en dus de vereisten van de Richtlijn 2001/82/EG af te stemmen op de vereisten van de Richtlijn 2001/83/EG. Dit gelet op het belang van een goede traceerbaarheid van het distributiecircuit en de mogelijke impact van onvoldoende controlemaatregelen op o.m. de voedselveiligheid.

De artikelen 217 tot en met 221 vormen een omzetting van artikel 65, punten 1 t/m. 4 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

De artikelen 222 en 223 vinden geen reflectie in de Richtlijn maar lijken volstrekt te kaderen in een Europese context. Het betreft de bepalingen inzake het feit dat een fabrikant tevens een vergunning voor de groothandel kan verkrijgen en inzake de erkenning van vergunningen voor groothandel verleend in een andere Lidstaat. De artikelen 224 en 225 vormen nationale bepalingen die kaderen in de uitvoering van de bepalingen van de Richtlijn en stemmen overeen met de bepalingen van de artikelen 97 en 98 van het ontwerp. Inzake opmerking 73 van de Raad van State gelden dezelfde argumenten als deze gegeven voor opmerking 29 (zie punt 14).

De artikelen 68 en 69 van Richtlijn 2001/82/EG werden niet in dit ontwerp omgezet.

Artikel 68 van Richtlijn 2001/82/EG is omgezet bij koninklijk besluit van 12 april 1974 betreffende sommige verrichtingen in verband met stoffen met hormonale, antihormonale, anabole, beta-adrenergische, anti-infectieuze, anti-parasitaire en anti-inflammatoire werking. Artikel 69 van Richtlijn 2001/82/EG is omgezet bij koninklijk besluit van 23 mei 2000 houdende bijzondere bepalingen inzake het verwerken, het in depot houden, het voorschrijven, het verschaffen en het toedienen van geneesmiddelen bestemd voor dieren door de dierenarts en inzake het bezit en het toedienen van geneesmiddelen bestemd voor dieren door de verantwoordelijke voor de dieren.

23. Titel VII, Hoofdstuk II : Verplichtingen inzake openbare dienstverlening.

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 100 en 101 van het ontwerp vormen nationale bepalingen ter uitvoering van de in artikel 1, punt 18 van Richtlijn 2001/83/EG voorziene definitie van verplichtingen inzake openbare dienstverlening, namelijk de verplichting voor groothandelaars om permanent over een assortiment geneesmiddelen te beschikken waarmee in de behoeften van een bepaald geografisch gebied kan worden voorzien en om in dit gehele gebied bestellingen op zeer korte termijn af te leveren. In het kader van de proportionaliteit worden deze verplichtingen niet aan alle groothandelaars opgelegd maar enkel aan bepaalde groothandelaars, de zgn. groothandelaars – verdelers. Deze bepalingen vinden tevens hun rechtsgrond in artikel 81 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals ingevoegd bij Richtlijn 2004/27/EG (omgezet bij artikel 12quinquies van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen). Opdat deze groothandelaars – verdelers aan hun verplichtingen zouden kunnen voldoen, was het uiteraard nodig om aan groothandelaars de verplichting op te leggen te leveren aan de groothandelaars – verdelers die een bestelling plaatsen, dit uiteraard binnen de grenzen van artikel 12quinquies van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen.

Les articles 97 et 98 du projet contiennent des dispositions nationales en vue de l'exécution des dispositions de la Directive 2001/83/CE, par ex. l'article 77, points 5 et 6. En ce qui concerne la remarque 41 du Conseil d'Etat les mêmes arguments que ceux donnés pour la remarque 29 sont valables (voir point 14).

L'article 99 du projet est une transposition de l'article 82 de la Directive 2001/83/CE, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 217 à 225 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

Une différence importante a été insérée par rapport à la distribution des médicaments à usage vétérinaire, c.à.d. le fait que ces médicaments ne peuvent pas être livrés par les distributeurs en gros aux personnes habilitées à délivrer au public (pharmaciens) ou aux personnes habilitées à fournir aux responsables des animaux (médecins vétérinaires). Il ne peuvent livrer les médicaments qu'aux autres titulaires d'autorisation, aux titulaires d'autorisation chargés d'obligations de service public et, dans le cas des prémélanges médicamenteux, également aux fabricants autorisés des aliments médicamenteux. Ces dispositions ont été prévues en vue d'une traçabilité la plus efficiente possible du système de distribution des médicaments à usage vétérinaire. Ces dispositions sont en conformité avec l'article 65, point 4 de la Directive 2001/82/CE.

Il faut attirer l'attention sur le fait que les dispositions de la Directive 2001/82/CE relatives à la distribution en gros de médicaments sont formulées de manière quelque peu moins précise que celles prévues dans la Directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain. Il a été décidé d'appliquer les dispositions des deux Directives de la façon la plus cohérente possible et donc d'aligner les exigences de la Directive 2001/82/CE aux exigences de la Directive 2001/83/CE. Ceci prend en compte l'importance d'une bonne traçabilité du circuit de distribution et l'impact possible des mesures de contrôle insuffisantes sur e.a. la sécurité alimentaire.

Les articles 217 à 221 sont une transposition de l'article 65, points 1, à 4 de la Directive 2001/82/CE, tel que modifié par la Directive 2004/28/CE.

Les articles 222 et 223 ne trouvent pas de réflexion dans la Directive mais se révèlent cadrer parfaitement dans un contexte européen. Il s'agit des dispositions relatives au fait qu'un fabricant peut également obtenir une autorisation de distribution en gros et relatives à la reconnaissance des autorisations de distribution en gros octroyées dans un autre Etat membre. Les articles 224 et 225 sont des dispositions nationales qui cadrent dans l'exécution des dispositions de la Directive et sont conformes aux dispositions des articles 97 et 98 du projet. En ce qui concerne la remarque 73 du Conseil d'Etat, les mêmes arguments que ceux donnés pour la remarque 29 sont valables (voir point 14).

Les articles 68 et 69 de la Directive 2001/82/CE n'ont pas été transposés dans ce projet.

L'article 68 de la Directive 2001/82/CE a été transposé par l'arrêté royal du 12 avril 1974 relatif à certaines opérations concernant les substances à action hormonale, antihormonale, anabolisante, beta-adrenergique, anti-infectieuse, anti-parasitaire et anti-inflammatoire. L'article 69 de la Directive 2001/82/CE a été transposé par l'arrêté royal du 23 mai 2000 portant des dispositions particulières concernant l'acquisition, la détention d'un dépôt, la prescription, la fourniture et l'administration de médicaments destinés aux animaux par le médecin vétérinaire et concernant la détention et l'administration de médicaments destinés aux animaux par le responsable des animaux.

23. Titre VII, Chapitre II : Obligations de service public.

Médicaments à usage humain : les articles 100 et 101 du projet sont des dispositions nationales en exécution de la définition prévue à l'article 1<sup>er</sup>, point 18 de la Directive 2001/83/CE des obligations de service public, c.à.d. l'obligation faite aux distributeurs en gros de garantir en permanence un assortiment de médicaments capables de répondre aux exigences d'un territoire géographiquement déterminé et d'assurer la livraison des commandes dans de très brefs délais sur l'ensemble du territoire. Dans le cadre de la proportionnalité, ces obligations ne sont pas imposées à tous les distributeurs en gros mais seulement à certains distributeurs en gros, appelés grossistes-répartiteurs. Ces dispositions trouvent également leur fondement juridique dans l'article 81 de la Directive 2001/83/CE, tel qu'inséré par la Directive 2004/27/CE (transposé par l'article 12quinquies de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments). Pour que ces grossistes-répartiteurs puissent répondre à leurs obligations, il était évidemment nécessaire d'imposer aux distributeurs en gros l'obligation de livrer aux grossistes-répartiteurs qui font une demande, ceci évidemment dans les limites de l'article 12quinquies de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 226 en 228 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Gelet op de uitleg gegeven onder punt 21 werden deze groothandelaars – verdelers belast met extra verplichtingen inzake de registratie en communicatie van gegevens met het oog op de traceerbaarheid.

#### 24. Titel VIII. Uitzonderingsbepalingen

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 102 tot en met 111 bevatten de regels inzake geneesmiddelen die bij uitzondering kunnen ter beschikking gesteld worden van patiënten zonder dat een vergunning voor het in de handel brengen in België bestaat. Zij vormen hoofdzakelijk de uitvoering van de bepalingen van artikel 6*quater*, § 1, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, die een omzetting zijn van de mogelijkheden voorzien in Richtlijn 2001/83/EG en in Verordening (EG) Nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Artikel 103 van het ontwerp vormt hierop een uitzondering vermits dit artikel de uitvoering betreft van artikel 12*bis*, derde lid van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hetgeen een omzetting vormde van artikel 40, punt 2, tweede lid, van de Richtlijn 2001/83/EG. Het betreft het fractioneren van geneesmiddelen door de apotheker onder welbepaalde voorwaarden.

De artikelen 102 en 104 van het ontwerp bevatten een uitvoering van de artikelen 6*quater*, § 1, 1<sup>o</sup> en 12*bis*, § 1, derde lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hetgeen een omzetting vormt van artikel 5, punt 1, van Richtlijn 2001/83/EG. Het betreft de gevallen waarbij fabrikanten uitzonderlijk hetzij bepaalde geneesmiddelen kunnen vervaardigen (op voorschrift of schriftelijk verzoek van een arts) hetzij geneesmiddelen kunnen fractioneren (op verzoek van een apotheker) met het oog op de aanmaak van eenheidsverpakkingen bestemd voor gebruik in het ziekenhuis. De voorziene gevallen zijn specifieke geneesmiddelen die onder bijzondere controle dienen bereid te worden en die worden voorgeschreven in dosissen of farmaceutische vormen die niet bestaan onder de vergunde geneesmiddelen. Met het oog op de traceerbaarheid zijn geneesmiddelen in eenheidsverpakkingen onontbeerlijk in het ziekenhuismilieu. Deze bestaan echter niet steeds onder de vergunde geneesmiddelen en de ziekenhuisapotheek is niet altijd ingericht met de adequate installaties om deze verrichtingen correct te kunnen uitvoeren.

Artikel 105 van het ontwerp vormt de uitvoering van artikel 6*quater*, § 1, 4<sup>o</sup>, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. Dit artikel is een nationale bepaling en betreft de invoer door de apotheker van een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen bestaat in België maar wel in een ander land. Dit om de uitvoering van voorschriften door de arts te kunnen garanderen van geneesmiddelen waarvoor geen alternatief in België bestaat en indien de patiënt anders niet op adequate wijze kan behandeld worden.

De artikelen 106 tot en met 109 van het ontwerp vormen de uitvoering van artikel 6*quater*, § 1, punten 2<sup>o</sup> en 3<sup>o</sup>, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. Het betreft de gevallen van het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijvende gevallen en ter uitvoering van medische noodprogramma's. In die gevallen is het geneesmiddel (of een indicatie ervan) ofwel in ontwikkeling ofwel is een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen ervan in behandeling, of nog, werd een vergunning voor het in de handel brengen voor het geneesmiddel reeds verleend maar is het nog niet effectief in de handel (vb. de tijd tussen het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen en de bepaling van de terugbetaling ervan). Dit is enkel mogelijk voor aandoeningen zoals bedoeld in artikel 83 van bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004, namelijk o.m. chronische ziektes, ziektes die levensbedreigend zijn etc....

De artikelen 106 tot en met 109 van het ontwerp bevatten zeer stricte voorwaarden en modaliteiten met het oog op de praktische toepassing ervan.

Artikel 110 van het ontwerp vormt een uitvoering van artikel 6*quater*, 5<sup>o</sup>, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hetgeen een omzetting vormt van artikel 5, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Artikel 110 van het ontwerp vervolledigt de omzetting van artikel 5 van die Richtlijn (punten 3 en 4).

Het betreft de gevallen waarin teneinde van verspreiding van ziekteverwekkers, gifstoffen, chemische agentia of nucleaire straling tegen te gaan, uitzonderlijk geneesmiddelen die niet vergund zijn kunnen verdeeld worden.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 226 et 228 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Vu l'explication donnée sous point 21, ces grossistes-répartiteurs ont été en plus chargés des obligations relatives à l'enregistrement et à la communication des données en vue de la traçabilité.

#### 24. Titre VIII. Dispositions d'exception

Médicaments à usage humain : les articles 102 à 111 du projet contiennent les règles en matière des médicaments qui peuvent exceptionnellement être mis à la disposition des patients sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'existe en Belgique. Ils forment principalement l'exécution des dispositions de l'article 6*quater*, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, qui sont une transposition des possibilités prévues par la Directive 2001/83/CE et par le Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. L'article 103 du projet est une exception à ceci puisque cet article forme l'exécution de l'article 12*bis*, alinéa 3 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, lequel est une transposition de l'article 40, point 2, alinéa 2, de la Directive 2001/83/CE. Il concerne le fractionnement des médicaments par le pharmacien sous des conditions bien déterminées.

Les articles 102 et 104 du projet contiennent une exécution des articles 6*quater*, § 1<sup>er</sup>, 1<sup>o</sup> et 12*bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, lesquels forment une transposition de l'article 5, point 1, de la Directive 2001/83/CE. Il s'agit des cas dans lesquels les fabricants peuvent exceptionnellement soit fabriquer certains médicaments (sur prescription ou sur demande écrite d'un médecin), soit fractionner (sur demande d'un pharmacien) des médicaments en vue de faire des présentations unitaires destinées à l'usage dans l'hôpital. Les cas prévus sont des médicaments spécifiques qui doivent être préparés sous contrôle particulier et qui sont prescrits dans des dosages ou formes pharmaceutiques qui n'existent pas parmi les médicaments autorisés. En vue d'assurer la traçabilité, les médicaments en présentation unitaire sont indispensables en milieu hospitalier. Ils n'existent pourtant pas toujours parmi les médicaments autorisés et la pharmacie hospitalière n'est pas toujours installée avec les installations adéquates pour exécuter correctement ces opérations.

L'article 105 du projet forme l'exécution de l'article 6*quater*, § 1<sup>er</sup>, 4<sup>o</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Cet article est une disposition nationale et concerne l'importation par le pharmacien d'un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché n'existe pas en Belgique mais bien dans un autre pays. Il vise à garantir l'exécution des prescriptions par le médecin des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'alternatif en Belgique et si le patient ne peut pas être traité autrement de façon adéquate.

Les articles 106 à 109 du projet forment l'exécution de l'article 6*quater*, § 1<sup>er</sup>, points 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Il s'agit des cas de la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel et en exécution des programmes médicaux d'urgence. Dans ces cas, le médicament (ou une de ses indications) est soit en cours de développement, soit une demande d'autorisation de sa mise sur le marché est en cours d'évaluation, ou encore, une autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour le médicament mais il n'est pas encore effectivement sur le marché (par ex. le temps entre l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et la fixation de son remboursement). Ceci n'est possible que pour des maladies telles que visées à l'article 83 du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné, c.à.d. entre autres des maladies chroniques, des maladies constituant une menace pour la vie etc....

Les articles 106 à 109 du projet contiennent des conditions et des modalités très strictes en vue de leur application en pratique.

L'article 110 du projet forme une exécution de l'article 6*quater*, 5<sup>o</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, lequel est une transposition de l'article 5, point 2 de la Directive 2001/83/CE, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE. L'article 110 du projet complète la transposition de l'article 5 de cette Directive (points 3 et 4).

Il s'agit des cas dans lesquels, exceptionnellement, des médicaments non autorisés peuvent être distribués en vue de combattre la propagation d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires.

Artikel 111 van het ontwerp vormt de uitvoering van artikel 6, § 1, vijftiende lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hetgeen de omzetting vormt van artikel 126bis van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG. Artikel 111 van het ontwerp vervolledigt deze omzetting. Het betreft de erkenning van vergunningen voor het in de handel brengen verleend in een andere Lidstaat zonder toepassing van de gewone procedures. Dit uiteraard om gegronde redenen in verband met volksgezondheid.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 229 tot en met 236 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. In casu zijn zij, gelet op de aard van deze geneesmiddelen en de verschillende noden in deze sector, niet steeds gelijkaardig. Het betreft hoofdzakelijk de uitvoering van de bepalingen van artikel 6quater, § 2, 3<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> en 7<sup>o</sup>, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen. Voor de rest van de bepalingen van artikel 6quater, § 2, wordt voorlopig geen uitvoering voorgesteld.

Artikel 229 van het ontwerp is een gelijkaardige bepaling als deze voorzien in artikel 111 van het ontwerp. Hiervoor bestaat echter in Richtlijn 2001/82/EG geen overeenkomstige bepaling. Anderzijds kadert zij wel binnen de bepalingen van artikel 7 van Richtlijn 2001/82/EG (artikel 6quater, § 2, 3<sup>o</sup> van de wet op de geneesmiddelen).

De artikelen 230 tot en met 232 van het ontwerp vormen de omzetting van de artikelen 10 en 11 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG. Het betreft het zgn. « cascadestelsel », hetwelke als bedoeling heeft tegemoet te komen aan de noden van beschikbaarheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het cascadestelsel is een trapsgewijs systeem waarbij de dierenarts in geval van niet beschikbaarheid van een geneesmiddel in een bepaalde « trap » telkens een « trap » verder kan gaan.

De laatste « trap » zijn de extempore bereidingen.

Artikel 233 van het ontwerp vervolledigt de omzetting van artikel 67 van de Richtlijn 2001/82/EG (artikel 6quater, § 2, 7<sup>o</sup>, van de wet op de geneesmiddelen). Het betreft de gevallen waarin dierenartsen uit een andere Lidstaat dieren behandelen met geneesmiddelen die niet vergund zijn in België.

De artikelen 234 en 236 van het ontwerp betreffen het fractioneren van geneesmiddelen. Fractioneren kan enkel gebeuren door de apotheker onder welbepaalde voorwaarden of kan uitbesteed worden aan een fabrikant door de apotheker. Hetzelfde geldt voor de extempore bereidingen (artikel 235 van het ontwerp). Inzake het fractioneren vormt artikel 12bis, § 1, vierde lid, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen de rechtsgrond, hetgeen een omzetting vormde van 44, punt 2, tweede lid, van Richtlijn 2001/82/EG.

## 25. Titel IX : Toezicht en sancties

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 112 tot en met 121 van het ontwerp bevatten de resterende bepalingen van de Titels XI en XIII van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG en betreffen de maatregelen inzake toezicht en sancties.

Artikel 112 van het ontwerp vormt de omzetting van artikel 111, punt 1, eerste lid, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG alsook artikel 112 ervan.

Artikel 111, punt 1 van de Richtlijn bevat bepalingen inzake de bevoegdheden van de inspecteurs die reeds voorzien zijn in artikel 14 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen en die bijgevolg niet in dit ontwerp heropgenomen worden.

Artikel 113 van het ontwerp vormt de omzetting van artikel 123 van Richtlijn 2001/83/EG en betreft de maatregelen die de inspecteurs kunnen nemen indien geneesmiddelen bevonden worden niet te voldoen aan de bepalingen van dit besluit of van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen nl. het onmiddellijk uit de handel doen nemen, het bevelen van de vernietiging ervan etc ....

De artikelen 114, 115 en 116 van het ontwerp vervolledigen de omzetting met de punten 3, 4 en 5 van artikel 111 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

Artikel 117 van het ontwerp vormt de omzetting van artikel 122 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27/EG.

De artikelen 118 en 119 van het ontwerp vormen de omzetting van artikel 127 van Richtlijn 2001/83/EG en betreffen de uitvoer van geneesmiddelen.

L'article 111 du projet forme l'exécution de l'article 6, § 1, alinéa 15 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, lequel forme une transposition de l'article 126bis de la Directive 2001/83/CE, modifié par la Directive 2004/27/CE. L'article 111 du projet complète la transposition. Il concerne la reconnaissance des autorisations de mise sur le marché octroyées dans un autre Etat membre, sans application des procédures normales. Ceci évidemment pour des raisons fondées de santé publique.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 229 à 236 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. En l'occurrence ils ne sont, vu la nature de ces médicaments et les besoins différents dans ce secteur, pas toujours équivalents. Ils concernent principalement l'exécution de l'article 6quater, § 2, 3<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> et 7<sup>o</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Pour le moment il n'y a pas d'exécution proposée pour le restant des dispositions de l'article 6quater, § 2.

L'article 229 du projet est une disposition semblable à celle prévue à l'article 111 du projet. Il n'existe pourtant pas de disposition équivalente dans la Directive 2001/82/CE. D'autre part, elle cadre bien dans les dispositions de l'article 7 de la Directive 2001/82/CE (article 6quater, § 2, 3<sup>o</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments).

Les articles 230 à 232 du projet forment une transposition des articles 10 à 11 de la Directive 2001/82/CE, modifiés par la Directive 2004/28/CE. Ils concernent le « système cascade », lequel vise à répondre aux besoins de la disponibilité des médicaments à usage vétérinaire. Le système cascade est un système d'étape dans lequel le médecin vétérinaire peut, dans le cas de non-disponibilité d'un médicament dans une « étape », aller toujours une « étape » plus loin.

La dernière « étape » sont les préparations extempore.

L'article 233 du projet complète la transposition de l'article 67 de la Directive 2001/82/CE (article 6quater, § 2, 7<sup>o</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments). Il concerne les cas dans lesquels des médecins vétérinaires d'un autre Etat membre traitent des animaux avec des médicaments non autorisés en Belgique.

Les articles 234 et 236 du projet concernent le fractionnement des médicaments. Le fractionnement ne peut être fait que par le pharmacien sous des conditions bien déterminées ou peut être délégué par le pharmacien à un fabricant. La même chose est valable pour les préparations ex tempore (article 235 du projet). En ce qui concerne le fractionnement, le fondement juridique se trouve à l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, lequel est une transposition de l'article 44, point 2, alinéa 2 de la Directive 2001/82/CE.

## 25. Titre IX : Surveillance et sanctions

Médicaments à usage humain : les articles 112 à 121 du projet contiennent les dispositions restantes des Titres XI et XIII de la Directive 2001/83/CE, tels que modifiés par la Directive 2004/27/CE et concernent des mesures en matière de surveillance et sanctions.

L'article 112 du projet forme la transposition de l'article 111, point 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, de la Directive 2001/83/CE, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE ainsi que de son article 112.

L'article 111, point 1<sup>er</sup> de la Directive contient des dispositions en matière des compétences des inspecteurs qui sont déjà prévues par l'article 14 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et qui ne sont donc plus reprises dans le présent projet.

L'article 113 du projet forme la transposition de l'article 123 de la Directive 2001/83/CE et concerne les mesures que les inspecteurs peuvent prendre quand les médicaments sont trouvés non conformes aux dispositions du présent projet ou de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, c.à.d. les faire retirer du marché immédiatement, ordonner leur destruction etc....

Les articles 114, 115 et 116 du projet complètent la transposition avec les points 3, 4 et 5 de l'article 111 de la Directive 2001/83/CE, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE.

L'article 117 du projet forme la transposition de l'article 122 de la Directive 2001/83/CE, tel que modifié par la Directive 2004/27/CE.

Les articles 118 et 119 du projet forment la transposition de l'article 127 de la Directive 2001/83/CE et concernent l'exportation des médicaments.



Artikel 120 van het ontwerp bevat nationale bepalingen die de vereisten vastleggen waaraan geneesmiddel moeten voldoen om te kunnen uitgeoefend worden. Een belangrijke nieuwe vereiste is dat geneesmiddelen die een actieve substantie of een combinatie van actieve substanties bevatten die niet voorkomen in een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen bestaat in België, in een andere Lidstaat of in een land waarmee door de Europese Gemeenschap afspraken zijn gemaakt inzake de erkenning van normen voor de vervaardiging van geneesmiddelen of die geen prekwificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie of geen positief advies van het Europees Bureau voor Geneesmiddelen bekomen hebben, slechts mogen uitgeoefend worden indien deze geneesmiddelen eerst aan één van deze voorwaarden voldoen.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 237 tot en met 246 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Enkel de specifieke bepalingen inzake uitvoer van geneesmiddelen die niet vergund zijn zoals hoger uiteengezet werden niet opgenomen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De artikelen 237, 239, 240 en 241 van het ontwerp vormen de omzetting van artikel 80 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG (zie uitleg hoger aangaande de artikelen 112, 114, 115 en 116 van het ontwerp).

Artikel 238 van het ontwerp bevat een identieke bepaling als artikel 113 van het ontwerp en vormt een omzetting van artikel 91 van Richtlijn 2001/82/EG.

Artikel 242 van het ontwerp vormt de omzetting van artikel 90 van Richtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

De artikelen 244 en 245 van het ontwerp vormen de omzetting van artikel 93 van Richtlijn 2001/82/EG.

#### 26. Titel X, Hoofdstuk I : Administratieve structuur

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 122 tot en met 135 van het ontwerp betreffen de oprichting van de verschillende Commissies die advies verstrekken alsook de bepalingen omtrent hun werking.

Het betreft de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, de Commissie voor kruidengeneesmiddelen, de Commissie voor homeopathische geneesmiddelen (ook bevoegd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) en de Commissie van Advies (tevens bevoegd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik).

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (artikelen 247 tot en met 257 van het ontwerp) richten, gelet op het bovenstaande, enkel nog de Commissie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op en bepalen de werking ervan.

#### 27. Titel X, Hoofdstuk II : Administratieve werking

Geneesmiddelen voor menselijk gebruik : de artikelen 136 tot en met 140 van het ontwerp bevatten voornamelijk bepalingen tot uitvoering van de verplichting tot het bekendmaken van bijvoorbeeld het publiek beoordelingsrapport, de agenda van de verschillende Commissies etc.... De bepalingen zijn uitvoeringsmaatregelen van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (artikel 19<sup>quater</sup> en artikel 6, § 1<sup>quinquies</sup>) die een omzetting omvatten van de artikelen 126<sup>ter</sup> en 21 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/28/EG.

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik : de artikelen 258 tot en met 262 van het ontwerp bevatten analoge bepalingen ten aanzien van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

#### Deel III : Overgangs- en slotbepalingen

De artikelen 263 tot en met 284 van het ontwerp bevatten hoofdzakelijk overgangsmaatregelen ten aanzien van geneesmiddelen die reeds een vergunning voor het in de handel brengen hebben bekomen of waarvoor een aanvraag in behandeling is of die voldoen aan de vereisten van de huidige wetgeving voor het inwerkingtreden van dit ontwerp.

Artikel 264 van het ontwerp heft de besluiten op die bij dit ontwerp worden vervangen.

Ik heb de eer te zijn,

Sire,  
Van Uwe Majesteit,  
de zeer eerbiedige  
en zeer getrouwe dienaar,  
De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

L'article 120 du projet contient des dispositions nationales qui fixent les exigences auxquelles les médicaments doivent répondre pour pouvoir être exportés. Une exigence importante nouvelle est que les médicaments qui contiennent une substance active ou une combinaison de substances actives n'entrant pas dans un médicament pour lequel une autorisation de mise sur le marché existe en Belgique, dans un autre Etat membre ou dans un Etat avec lequel la Communauté européenne a conclu des accords en matière de reconnaissance des normes de fabrication des médicaments ou qui n'ont pas obtenu une préqualification de l'Organisation mondiale de la Santé ou un avis positif de l'Agence européenne de Médicaments, ne peuvent être exportés que quand ils satisfont d'abord à l'une de ces conditions.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 237 à 246 du projet contiennent des dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire. Seuls les dispositions spécifiques en matière d'exportation des médicaments qui ne sont pas autorisés, telles qu'exposées ci-dessus, n'ont pas été reprises par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

Les articles 237, 239, 240 et 241 forment la transposition de l'article 80 de la Directive 2001/82/CE, tel que modifié par la Directive 2004/28/CE (voir explication plus haut relative aux articles 112, 114, 115 et 116 du projet).

L'article 238 du projet contient une disposition identique comme l'article 113 du projet et forme une transposition de l'article 91 de la Directive 2001/82/CE.

L'article 242 du projet forme une transposition de l'article 90 de la Directive 2001/82/CE, tel que modifié par la Directive 2004/28/CE.

Les articles 244 et 245 du projet forment une transposition de l'article 93 de la Directive 2001/82/CE.

#### 26. Titre X, Chapitre I<sup>er</sup> : Structure administrative

Médicaments à usage humain : les articles 122 à 135 du projet concernent l'instauration des différentes Commissions qui donnent des avis ainsi que les dispositions en matière de leur fonctionnement.

Cela concerne la Commission des médicaments à usage humain, la Commission pour les médicaments à base de plantes, la Commission pour les médicaments homéopathiques (également compétente pour les médicaments à usage vétérinaire) et la Commission consultative (également compétente pour les médicaments à usage vétérinaire).

Médicaments à usage vétérinaire : les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire (articles 247 à 257 du projet) instaurent encore, vu le précédent, uniquement la Commission des médicaments à usage vétérinaire et déterminent son fonctionnement.

#### 27. Titre X, Chapitre II : Fonctionnement administratif

Médicaments à usage humain : les articles 136 à 140 du projet contiennent principalement des dispositions d'exécution de l'obligation de rendre publique par ex. le rapport d'évaluation public, l'agenda des différentes Commissions etc.... Les dispositions sont des mesures d'exécution de la loi du 25 mars sur les médicaments (article 19<sup>quater</sup> et article 6, § 1<sup>quinquies</sup>) qui forment une transposition de l'article 126<sup>ter</sup> et 21 de la Directive 2001/83/CE, tels que modifiés par la Directive 2004/27/CE.

Médicaments à usage vétérinaire : les articles 258 à 262 du projet contiennent les dispositions analogues par rapport aux médicaments à usage vétérinaire.

#### Partie III : Dispositions transitoires et finales

Les articles 263 à 284 du projet contiennent principalement des mesures transitoires par rapport aux médicaments qui ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché ou pour lesquels une demande est en cours de traitement ou qui satisfont aux exigences de la législation actuelle avant l'entrée en vigueur du présent projet.

L'article 264 du projet abroge les arrêtés qui sont remplacés par le présent projet.

J'ai l'honneur d'être,

Sire,  
de Votre Majesté,  
le très respectueux  
et très fidèle serviteur.  
Le Ministre de la Santé publique,  
R. DEMOTTE

ADVIES 40.828/3  
VAN DE AFDELING WETGEVING  
VAN DE RAAD VAN STATE

De Raad van State, afdeling wetgeving, derde kamer, op 3 juli 2006 door de Minister van Volksgezondheid verzocht hem, binnen een termijn van dertig dagen, verlengd tot 2 oktober 2006, van advies te dienen over een ontwerp van koninklijk besluit "betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik", heeft op 19 september 2006 het volgende advies gegeven :

1. Met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State, heeft de afdeling wetgeving zich toegespitst op het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond, alsmede van de te vervullen vormvereisten.

Daarnaast bevat dit advies ook een aantal opmerkingen over andere punten. Daaruit mag echter niet worden afgeleid dat de afdeling wetgeving binnen de haar toegemeten termijn een exhaustief onderzoek van het ontwerp heeft kunnen verrichten.

\*

\* \*

STREKKING EN RECHTSGROND VAN HET ONTWERP

2. Het om advies voorgelegde ontwerpbesluit strekt ertoe uitvoering te geven aan de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, die ingrijpend werd gewijzigd bij de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving. Het groepeerde de uitvoeringsbepalingen van de geneesmiddelenwet die tot nog toe verspreid waren over verschillende uitvoeringsbesluiten, met uitzondering van enkele besluiten die afzonderlijk blijven bestaan.

Het ontwerp vervolledigt tevens de omzetting in het interne recht van de richtlijnen 2004/27/EG, 2004/28/EG en 2004/24/EG, allen van 31 maart 2004 (1), die wijzigingen aanbrachten in richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik en in richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Aangezien het ontwerp de uitvoering vormt van de vernieuwde geneesmiddelenwet, is het tevens een vernieuwde omzetting van de richtlijnen 2001/83/EG en 2001/82/EG zelf, en van richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik (met uitzondering van de bepalingen inzake geneesmiddelen voor onderzoek).

Het ontwerp omvat een deel I, waarin alle bepalingen worden gegroepeerd met betrekking tot de geneesmiddelen voor menselijk gebruik, een deel II, dat de bepalingen bevat inzake de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, en een deel III, met overgangs- en slotbepalingen.

Het besluit dat thans in ontwerpvorm voorligt, zal in de plaats komen van de koninklijke en ministeriële besluiten die bij artikel 264 ervan grotendeels worden opgeheven.

3. De rechtsgrond voor het ontworpen besluit wordt in beginsel geboden door de artikelen 6, *6bis*, *6ter*, *6quater*, *6septies*, 7, 8, *8bis*, *12bis*, *12ter*, *12quinquies*, *12sexies*, *12septies*, 14, *14ter* en 15 van de wet van 25 maart 1964, al dan niet gelezen in samenhang met artikel 108 van de Grondwet, op grond waarvan de Koning over een algemene bevoegdheid tot uitvoering van de wetten beschikt (2).

Een aantal bepalingen uit het ontwerp ontberen echter rechtsgrond of zijn niet volledig in overeenstemming met de rechtsgrond. Te dien aanzien wordt verwezen naar de artikelsgewijze bespreking. Voor bepaalde overgangsbepalingen van het ontwerp kan artikel 50 van de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving als rechtsgrond worden ingeroepen.

VORMVEREISTEN

4. In het ontwerp wordt voorzien in nieuwe opdrachten voor de overheid, die een financiële weerslag hebben (3). Het ontwerp diende derhalve, conform artikel 5, 2°, van het koninklijk besluit van 16 november 1994 betreffende de administratieve en begrotingscontrole, om akkoord aan de Minister van Begroting te worden voorgelegd.

Aan dit vormvereiste werd niet voldaan, wat dient te worden verholpen.

5. Het ontwerp bevat een aantal bepalingen betreffende de etikettering van de verpakkingen van geneesmiddelen, waardoor een terrein wordt betreden dat eveneens wordt geregeld in artikel 14 van de wet van 14 juli 1991 betreffende de handelspraktijken en de voorlichting en bescherming van de consument.

AVIS 40.828/3  
DE LA SECTION DE LEGISLATION  
DU CONSEIL D'ETAT

Le Conseil d'Etat, section de législation, troisième chambre, saisi par le Ministre de la Santé publique, le 3 juillet 2006, d'une demande d'avis, dans un délai de trente jours, prorogé jusqu'au 2 octobre 2006, sur un projet d'arrêté royal "relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire", a donné le 19 septembre 2006 l'avis suivant :

1. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat, 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.

Par ailleurs, le présent avis comporte également un certain nombre d'observations sur d'autres points. Il ne peut toutefois s'en déduire que, dans le délai qui lui est imparti, la section de législation a pu procéder à un examen exhaustif du projet.

\*

\* \*

PORTEE ET FONDEMENT JURIDIQUE DU PROJET

2. Le projet d'arrêté soumis pour avis entend pourvoir à l'exécution de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, qui a été fondamentalement modifiée par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique. A l'exception toutefois de quelques arrêtés qui continuent d'exister de manière autonome, il regroupe les dispositions d'exécution de la loi sur les médicaments qui, à ce jour, étaient encore dispersées entre différents arrêtés d'exécution.

En outre, le projet complète la transposition en droit interne des directives 2004/27/CE, 2004/28/CE et 2004/24/CE, toutes du 31 mars 2004 (1), qui ont modifié la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Dès lors que le projet met en œuvre la loi sur les médicaments renouvelée, il renouvelle en même temps la transposition des directives 2001/83/CE et 2001/82/CE mêmes, ainsi que celle de la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (à l'exception des dispositions relatives aux médicaments expérimentaux).

Le projet comporte une première partie regroupant toutes les dispositions relatives aux médicaments à usage humain, une partie II contenant les dispositions concernant les médicaments à usage vétérinaire et une partie III comportant des dispositions transitoires et finales.

L'arrêté dont le projet est à l'examen remplacera les arrêtés royaux et ministériels qui sont en grande partie abrogés par son article 264.

3. En principe, l'arrêté en projet trouve un fondement juridique dans les articles 6, *6bis*, *6ter*, *6quater*, *6septies*, 7, 8, *8bis*, *12bis*, *12ter*, *12quinquies*, *12sexies*, *12septies*, 14, *14ter* et 15 de la loi du 25 mars 1964, combinés ou non avec l'article 108 de la Constitution, en vertu duquel le Roi dispose d'un pouvoir général d'exécution des lois (2).

Un certain nombre de dispositions du projet sont toutefois dépourvues de fondement juridique ou ne sont pas entièrement conformes au fondement juridique. On se reportera sur ce point au commentaire des articles. Pour certaines dispositions transitoires du projet, l'article 50 de la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique peut être invoqué au titre de fondement juridique.

FORMALITES

4. Le projet investit l'autorité de nouvelles missions qui ont une incidence financière (3). En conséquence, il faudra, conformément à l'article 5, 2°, de l'arrêté royal du 16 novembre 1994 relatif au contrôle administratif et budgétaire, soumettre le projet à l'accord du Ministre du Budget.

Cette formalité n'ayant pas été accomplie, il s'impose de combler cette lacune.

5. Le projet comporte un certain nombre de dispositions concernant l'étiquetage des conditionnements de médicaments et aborde ainsi un domaine qui est également réglé par l'article 14 de la loi du 14 juillet 1991 sur les pratiques du commerce et sur l'information et la protection du consommateur.

Er dient bijgevolg rekening te worden gehouden met artikel 124, derde lid, van de wet van 14 juli 1991 dat handelt over maatregelen die - ter uitvoering van een andere wet - op het gebied van onder meer hoofdstuk II van die wet worden genomen op initiatief van andere ministers dan degenen die de economische zaken en de middenstand onder hun bevoegdheid hebben, en die betrekking hebben op producten of diensten waarvoor een regeling is getroffen of kan worden getroffen ter uitvoering van de voornoemde wet. Volgens de genoemde bepaling moet, in een dergelijk geval, in de aanhef van het betrokken besluit verwezen worden naar de instemming van de ministers die de economische zaken en de middenstand onder hun bevoegdheid hebben, en moeten de maatregelen gezamenlijk door de betrokken ministers worden voorgedragen en door hen, in onderlinge overeenstemming, ieder wat hem betreft, worden uitgevoerd.

#### ALGEMENE OPMERKINGEN

6. In het ontwerp wordt veelal gewag gemaakt van "de Minister", waar meestal - maar niet steeds - "de minister of zijn afgevaardigde" wordt bedoeld, overeenkomstig de bepalingen van de wet van 25 maart 1964 waaraan uitvoering wordt gegeven. De gemachtigde ambtenaar is het ermee eens dat telkens uitdrukkelijk moet worden bepaald of de minister alleen, dan wel ook zijn afgevaardigde, de desbetreffende bevoegdheid kan uitoefenen.

7. Sommige bepalingen herhalen omwille van de duidelijkheid bepalingen uit de wet van 25 maart 1964. In dat geval dient steeds een verwijzing naar de betrokken wetsbepaling te worden opgenomen omdat anders onduidelijkheid kan ontstaan over de juridische aard van de bepalingen, hetgeen tot problemen kan leiden bij latere wijziging ervan.

8. In de huidige tekst wordt soms verwezen naar "dit besluit", terwijl moet worden verwezen naar "dit deel" (4), of wordt verwezen naar een titel zonder te bepalen in welk deel de desbetreffende titel is opgenomen (5). Die onvolkomenheden dienen te worden verholpen.

#### ONDERZOEK VAN DE TEKST

##### Aanhef

9. Conform hetgeen werd opgemerkt omtrent de rechtsgrond van het ontworpen besluit, dient aan de aanhef een lid te worden toegevoegd (dat het eerste lid wordt), waarin gewag wordt gemaakt van artikel 108 van de Grondwet.

10. In het huidige eerste lid van de aanhef (dat het tweede lid wordt) moet ook worden verwezen naar de artikelen 6septies, 7, 8, 8bis, 14 en 15 en 50 van de wet van 25 maart 1964. De verwijzing naar artikel 3, §§ 2 en 3, van die wet dient daarentegen te vervallen nu deze bepalingen geen rechtsgrond bieden voor enige bepaling van het ontworpen besluit.

11. Aan de aanhef dient een lid te worden toegevoegd (dat het derde lid wordt) waarin wordt verwezen naar artikel 50 van de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving.

12. Vóór het lid van de aanhef waarin wordt verwezen naar het advies van de inspecteur van financiën, dienen drie leden te worden ingevoegd waarin wordt verwezen naar richtlijn 2003/94/EG, evenals naar de richtlijnen 2001/82/EG en 2001/83/EG.

13. Vóór het lid van de aanhef waarin wordt verwezen naar het advies van de Raad van State, afdeling wetgeving, dient een lid te worden ingevoegd waarin wordt verwezen naar de (nog te bekomen) akkoordbevinding van de Minister van Begroting.

##### Artikel 1

14. De definities sub artikel 1, 16) en 17) (lees 16° en 17°) (6), zijn volgens de gemachtigde ambtenaar bedoeld voor de wijzigingen in louter interne vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna: VHB's) (zie de artikelen 33 tot 36 van het ontwerp), terwijl verordening (EG) nr. 1084/2003 waarvan gewag wordt gemaakt in deze definities, betrekking heeft op VHB's die door de Europese Commissie zijn verleend (deze verordening behoeft trouwens geen omzetting).

De definities dienen te worden aangepast in het licht van het beoogde toepassingsgebied.

Een gelijkaardige opmerking geldt ten aanzien van artikel 141, 10) en 11) (lees 10° en 11°), in verband met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

##### Artikel 2

15. Het huidige artikel 2 dient te worden opgenomen vóór het huidige artikel 1, wat ertoe leidt dat ook de opschriften van de hoofdstukken I en II van deel I, titel I, moeten worden aangepast.

On tiendra compte, dès lors, de l'article 124, alinéa 3, de la loi du 14 juillet 1991 qui traite de mesures qui - en exécution d'une autre loi - sont prises, notamment dans le domaine du chapitre II de cette loi, à l'initiative d'autres ministres que ceux qui ont les affaires économiques et les classes moyennes dans leurs attributions et qui portent sur des produits ou services réglementés ou susceptibles d'être réglementés en exécution de la loi précitée. Selon la disposition citée, il convient, en pareil cas, de faire référence dans le préambule de l'arrêté concerné à l'accord des ministres qui ont les affaires économiques et les classes moyennes dans leurs attributions, et les mesures doivent être proposées conjointement par les ministres intéressés et exécutées par eux, d'un commun accord, chacun en ce qui le concerne.

#### OBSERVATIONS GENERALES

6. Le projet fait généralement mention du "Ministre", alors qu'il s'agit le plus souvent - mais pas toujours - "du Ministre ou son délégué", conformément aux dispositions de la loi du 25 mars 1964 à laquelle il donne exécution. De l'accord du fonctionnaire délégué, il faut chaque fois indiquer d'une manière expresse si le ministre peut exercer seul la compétence en question, ou si son délégué peut également le faire.

7. Certaines dispositions reproduisent par souci de clarté des dispositions de la loi du 25 mars 1964. Dans ce cas, il faudra toujours faire référence à la disposition législative concernée afin de ne pas créer de confusion quant à la nature juridique des dispositions, ce qui peut engendrer des problèmes lors de leur modification ultérieure.

8. Le texte actuel fait parfois mention du "présent arrêté", alors qu'il doit mentionner la "présente partie" (4), ou renvoie à un titre sans préciser la partie dans laquelle figure le titre concerné (5). On remédiera à ces imperfections.

#### EXAMEN DU TEXTE

##### Préambule

9. Conformément à l'observation formulée à propos du fondement juridique de l'arrêté en projet, on ajoutera au préambule un alinéa (qui devient le premier alinéa) visant l'article 108 de la Constitution.

10. L'actuel premier alinéa du préambule (qui devient le deuxième alinéa) doit également faire référence aux articles 6septies, 7, 8, 8bis, 14 et 15 de la loi du 25 mars 1964. En revanche, on supprimera la référence à l'article 3, §§ 2 et 3, de cette loi puisque ces dispositions ne procurent de fondement juridique à aucune disposition de l'arrêté en projet.

11. Il y a lieu d'ajouter au préambule un alinéa (devenant le troisième alinéa) visant l'article 50 de la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique.

12. Avant l'alinéa du préambule faisant référence à l'avis de l'inspecteur des finances, on insérera trois alinéas se référant à la directive 2003/94/CE, ainsi qu'aux directives 2001/82/CE et 2001/83/CE.

13. Avant l'alinéa du préambule faisant référence à l'avis du Conseil d'Etat, section de législation, on insérera un alinéa qui se réfère à l'accord (qui doit encore être obtenu) du Ministre du Budget.

##### Article 1<sup>er</sup>

14. Selon le fonctionnaire délégué, les définitions sous l'article 1<sup>er</sup>, 16) et 17) (lire 16° et 17°) (6), ont pour objectif d'apporter des modifications dans des autorisations purement internes de mise sur le marché de médicaments à usage humain (ci-après : AMM) (voir les articles 33 à 36 du projet), tandis que le règlement (CE) n/ 1084/2003 dont il est fait mention dans ces définitions concerne des AMM octroyées par la Commission européenne (ce règlement ne nécessite d'ailleurs aucune transposition).

On adaptera les définitions compte tenu du champ d'application envisagé.

Une observation similaire vaut pour l'article 141, 10) et 11) (lire 10° et 11°), en ce qui concerne les médicaments vétérinaires.

##### Article 2

15. L'actuel article 2 doit figurer avant l'actuel article 1<sup>er</sup>, ce qui entraîne également une adaptation des intitulés des chapitres I<sup>er</sup> et II de la partie I<sup>er</sup>, titre I<sup>er</sup>.



## Artikel 3

16. Volgens de gemachtigde ambtenaar zal de directeur-generaal van het Directoraat-generaal Geneesmiddelen (afgekort DGG) ook nog voor de toepassing van andere bepalingen als deze vermeld in artikel 3 worden aangewezen (niet aangeduid) als afgevaardigde van de minister. De eerste volzin van artikel 3 dient gelet hierop te worden vervolledigd.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 143, eerste volzin

17. Op 1 januari 2007 treedt de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten in werking. Volgens de gemachtigde ambtenaar is het de bedoeling dat vanaf die datum de administrateur-generaal van het Agentschap optreedt als de afgevaardigde van de minister in de gevallen bedoeld in artikel 3, wat nu reeds in het ontwerp in een aanvullende bepaling zou kunnen worden bepaald.

De stellers van het ontwerp dienen in dat geval na te gaan of het nodig is om ook met betrekking tot andere bepalingen van het ontwerp waarin gewag wordt gemaakt van het DGG, te bepalen dat vanaf 1 januari 2007 het Agentschap wordt bedoeld.

## Artikel 5

18. In artikel 5, § 2, 14) (lees 14°), tweede streepje (lees b)), dient, conform artikel 8, lid 3, k), van richtlijn 2001/83/EG, ook gewag te worden gemaakt van de fabrikant.

## Artikel 13

19. Luidens artikel 13, § 1, kunnen van de aanvrager van de VHB bijkomende inlichtingen worden vereist. Luidens artikel 13, § 4, wordt in dat geval de termijn voor het nemen van een beslissing geschorst (in principe voor maximum zes maanden).

Artikel 17, lid 1, van richtlijn 2001/83/EG stelt de maximale duur van de procedure voor het verlenen van een VHB op 210 dagen. Luidens artikel 19, lid 3, van dezelfde richtlijn kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat van een aanvrager verlangen dat hij de gegevens die bij de aanvraag moeten zijn gevoegd, aanvult, in welk geval de in artikel 17 van de richtlijn gestelde termijn wordt geschorst.

De mogelijkheid om bijkomende inlichtingen te vragen moet bijgevolg worden beperkt tot de gegevens bedoeld in de artikelen die de omzetting zijn van de artikelen vermeld in de richtlijn (in plaats van tot bijkomende inlichtingen zonder meer), zo niet is er schending van de twee hiervoor genoemde richtlijnbeoordelingen.

## Artikel 17

20. De Raad van State, afdeling wetgeving, ziet niet welke de rechtsgrond is voor artikel 17, § 1 (lees eerste lid (7)), dat overigens niet de omzetting vormt van enige richtlijnbeoordeling. Bovendien geldt de VHB wel als een erkenning van de conformiteit met de bepalingen van de wet van 25 maart 1964 en haar uitvoeringsbesluiten aangaande het verlenen van de VHB.

Artikel 17, § 1, dient derhalve te worden weggelaten.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 157, § 1.

21. In artikel 17, § 3, moet worden verwezen naar artikel 6bis, § 1, elfde lid, in plaats van naar artikel 6bis, § 1, tiende lid.

## Artikel 24

22. De Belgische regelgever kan geen verplichtingen opleggen aan andere lidstaten van de Europese Unie. Artikel 24, eerste lid, dient gelet hierop te worden aangepast.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 162, eerste lid.

## Artikel 33

23. Er wordt, met betrekking tot artikel 33, § 3, tweede volzin, verwezen naar opmerking 14. De bepaling dient derhalve te worden herwerkt.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 168, § 3, tweede volzin.

## Artikel 37

24. Dat de VHB haar geldigheid verliest indien geen hernieuwing wordt gevraagd, is een automatisch gevolg van artikel 6, § 1<sup>ter</sup>, eerste (en eventueel derde) lid, van de wet van 25 maart 1964.

Door te bepalen dat de VHB wordt geschrapt overeenkomstig de bepalingen van artikel 8bis van de wet, wordt een geval toegevoegd aan dat laatste artikel, zonder dat de Koning daartoe gemachtigd is.

## Article 3

16. Selon le fonctionnaire délégué, le directeur général de la Direction générale Médicaments (en abrégé DGM) sera également désigné comme délégué du ministre pour l'application d'autres dispositions que celles mentionnées à l'article 3. On complétera en conséquence la première phrase de l'article 3.

La même observation vaut pour l'article 143, première phrase.

17. La loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé entrera en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2007. Le fonctionnaire délégué a déclaré qu'à partir de cette date, l'administrateur général de l'Agence sera appelé à agir comme délégué du ministre dans les cas visés à l'article 3. Le projet devrait déjà le préciser dans une disposition complémentaire.

Les auteurs du projet devront vérifier, dans ce cas, s'il ne faudrait pas préciser, en ce qui concerne également d'autres dispositions du projet qui font mention de la DGM, que c'est de l'Agence qu'il sera question à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2007.

## Article 5

18. A l'article 5, § 2, 14) (lire 14°), deuxième tiret (lire b)), il s'impose, conformément à l'article 8, paragraphe 3, k), de la directive 2001/83/CE, de faire également mention du fabricant.

## Article 13

19. Selon l'article 13, § 1<sup>er</sup>, des renseignements complémentaires peuvent être exigés du demandeur de l'AMM. Aux termes de l'article 13, § 4, le délai prévu pour prendre une décision est alors suspendu (en principe pour six mois au maximum).

L'article 17, paragraphe 1<sup>er</sup>, de la directive 2001/83/CE fixe la durée maximale de la procédure pour l'octroi d'une AMM à 210 jours. Selon l'article 19, paragraphe 3, de la même directive, l'autorité compétente d'un Etat membre peut exiger du demandeur qu'il complète les éléments devant être joints à la demande, auquel cas le délai fixé à l'article 17 de la directive est suspendu.

La possibilité de demander des renseignements complémentaires doit par conséquent être limitée aux éléments visés dans les articles qui transposent les articles mentionnés dans la directive (au lieu des renseignements complémentaires, sans autre précision), sinon, il y aurait violation des deux dispositions de la directive précitées.

## Article 17

20. Le Conseil d'Etat, section de législation, ne voit pas quel est le fondement juridique de l'article 17, § 1<sup>er</sup> (lire alinéa 1<sup>er</sup> (7)), qui ne constitue d'ailleurs pas la transposition d'une quelconque disposition de la directive. En outre, l'AMM vaut bien reconnaissance de la conformité aux dispositions de la loi du 25 mars 1964 et de ses arrêtés d'exécution concernant l'octroi de l'AMM.

L'article 17, § 1<sup>er</sup>, doit dès lors être omis.

Une même observation s'applique à l'égard de l'article 157, § 1<sup>er</sup>.

21. L'article 17, § 3, doit faire référence à l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 11, et non à l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 10.

## Article 24

22. Le législateur belge ne peut imposer d'obligations à d'autres Etats membres de l'Union européenne. L'article 24, alinéa 1<sup>er</sup>, devra être adapté en conséquence.

La même observation peut être formulée à l'égard de l'article 162, alinéa 1<sup>er</sup>.

## Article 33

23. En ce qui concerne l'article 33, § 3, seconde phrase, il est renvoyé à l'observation 14. La disposition devra dès lors être remaniée.

Une même observation s'applique à l'article 168, § 3, seconde phrase.

## Article 37

24. Le fait que l'AMM perde sa validité si son renouvellement n'est pas demandé est une conséquence automatique de l'article 6, § 1<sup>ter</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> (et éventuellement 3), de la loi du 25 mars 1964.

Disposer que l'AMM est radiée conformément aux dispositions de l'article 8bis de la loi, constitue un ajout à ce dernier article, sans que le Roi y soit habilité.

Bovendien wordt dan de procedure bepaald in artikel 8bis, tweede lid, van de wet van 25 maart 1964 en de uitvoeringsbepaling ervan (artikel 121 van het ontwerp) van toepassing, hetgeen de geldigheid van de VHB verlengt na het verstrijken van de duur ervan, wat strijdig is met artikel 6, § 1<sup>er</sup>, van de wet van 25 maart 1964 en artikel 24 van richtlijn 2001/83/EG.

Artikel 37, § 4, dient derhalve te vervallen. Eventueel kan worden voorzien in een (louter declaratieve) administratieve maatregel van schrapping van de VHB als gevolg van het verstrijken van de geldigheidstermijn ervan.

#### Artikel 38

25. In artikel 38 worden, ter omzetting van artikel 14 van richtlijn 2001/83/EG, de gevallen bepaald waarin de speciale vereenvoudigde registratieprocedure die geldt voor sommige homeopathische geneesmiddelen, kan worden toegepast.

In het vierde streepje (lees 4°) van artikel 38 wordt een omstandigheid toegevoegd die niet voorkomt in de richtlijn. Deze bepaling is dan ook strijdig met de richtlijn. Ze dient te worden geschrapt, evenals de verwijzing ernaar in artikel 39, tweede lid, en het gehele artikel 40, tweede lid.

#### Artikel 39

26. Ter overeenstemming met artikel 13, lid 1, van richtlijn 2001/83/EG dient het tweede lid van artikel 39 als volgt te worden geredigeerd :

« De homeopathische geneesmiddelen die vallen onder een registratie of vergunning, verleend overeenkomstig de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993, komen niet in aanmerking voor de toepassing van de procedure bedoeld in artikel 38. »

#### Artikel 41

27. De in artikel 41, eerste lid, bedoelde subdelegatie van verordenende bevoegdheid dient, om conform de beginselen betreffende subdelegaties aan ministers te zijn, nader te worden gespecificeerd.

Een gelijkaardige opmerking geldt ten aanzien van artikel 176, eerste lid.

#### Artikel 47

28. De gemachtigde ambtenaar is het ermee eens dat de verwijzing naar artikel 4 in de inleidende zin van artikel 47, § 1, dient te worden geschrapt.

#### Artikel 54

29. Bij artikel 54, §§ 2, tweede lid, en 3, tweede lid, wordt de minister de bevoegdheid verleend om voor bepaalde verpakkingen afwijking te verlenen inzake de verplichte vermeldingen. Deze bepalingen zijn strijdig met artikel 55 van richtlijn 2001/83/EG, dat niet voorziet in een afwijkingsmogelijkheid. Zij moeten dan ook worden weggelaten.

30. Artikel 54, § 4, bevat bepalingen die niet voorkomen in richtlijn 2001/83/EG.

Vooreerst bevat artikel 54, § 4, eerste lid, 1) (lees 1°), een regel die helemaal niet voorkomt in die richtlijn en tot uitvaardigen waarvan ook geen grond wordt geboden in de wet van 25 maart 1964 (8), zodat die bepaling moet worden weggelaten.

Voorts zijn noch de richtlijn, noch artikel 6septies, zevende lid, van de wet van 25 maart 1964 zo opgevat dat bij wijze van algemene regel kan worden vrijgesteld van bepaalde verplichte vermeldingen, zoals thans wordt mogelijk gemaakt bij artikel 54, § 4, tweede lid, van het ontwerp. Overigens wordt de afwijkingsbevoegdheid bij het genoemde artikel 6septies, zevende lid, rechtstreeks aan de minister toegekend, zodat er geen plaats zou zijn voor een subdelegatie van deze bevoegdheid door de Koning. Ook artikel 54, § 4, tweede lid, dient derhalve te worden weggelaten.

#### Artikel 56

31. Volgens de gemachtigde ambtenaar loopt het bepaalde in artikel 56, §§ 2, eerste lid, en 3, vooruit op een nakende wijziging van het Europees Gemeenschapsrecht.

Gelet op het mogelijke handelsbelemmerende karakter van het vereiste dat de in artikel 56, § 2, eerste lid, bedoelde aanvullende informatie wordt verschaft, kunnen de genoemde bepalingen slechts doorgang vinden vanaf het moment dat het Gemeenschapsrecht effectief is aangepast.

#### Artikel 60

32. Teneinde conform te zijn met artikel 69, lid 1, voorlaatste streepje, van richtlijn 2001/83/EG, dienen aan artikel 60, § 1, voorlaatste streepje (lees 11°), van het ontwerp, de woorden "zonder goedgekeurde therapeutische indicaties" te worden toegevoegd.

En outre, s'applique alors la procédure fixée dans l'article 8bis, alinéa 2, de la loi du 25 mars 1964 et la disposition d'exécution de celui-ci (article 121 du projet), prolongeant ainsi la validité de l'AMM au-delà de l'expiration de sa durée, ce qui est contraire à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 et à l'article 24 de la directive 2001/83/CE.

L'article 37, § 4, doit dès lors être omis. On pourrait éventuellement prévoir une mesure administrative (purement déclarative) de radiation de l'AMM suite à l'expiration de son délai de validité.

#### Article 38

25. Dans le cadre de la transposition de l'article 14 de la directive 2001/83/CE, l'article 38 détermine les hypothèses dans lesquelles peut s'appliquer la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale qui vaut pour certains médicaments homéopathiques.

Au quatrième tiret (lire 4°) de l'article 38, il est ajouté une circonstance qui n'apparaît pas dans la directive. Cette disposition est dès lors contraire à la directive. Elle doit être supprimée, comme le renvoi que l'article 39, alinéa 2, y fait et l'alinéa 2 de l'article 40 dans son entier.

#### Article 39

26. Par souci de conformité avec l'article 13, paragraphe 1<sup>er</sup>, de la directive 2001/83/CE, il convient de rédiger l'alinéa 2 de l'article 39 comme suit :

« Les médicaments homéopathiques qui sont couverts par un enregistrement ou une autorisation accordé(e) conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993, n'entrent pas en ligne de compte pour l'application de la procédure prévue à l'article 38. »

#### Article 41

27. La subdélégation de pouvoir réglementaire, visée à l'article 41, alinéa 1<sup>er</sup>, doit être précisée afin d'être conforme aux principes relatifs aux subdélégations accordées aux ministres.

Une observation analogue s'applique à l'article 176, alinéa 1<sup>er</sup>.

#### Article 47

28. Le fonctionnaire délégué a marqué son accord pour que le renvoi à l'article 4 dans la phrase introductive de l'article 47, § 1<sup>er</sup>, soit supprimé.

#### Article 54

29. L'article 54, §§ 2, alinéa 2, et 3, alinéa 2, confère au ministre le pouvoir d'accorder pour certains conditionnements une dispense en ce qui concerne les mentions obligatoires. Ces dispositions sont contraires à l'article 55 de la directive 2001/83/CE qui ne prévoit pas de possibilité de dispense. Elles doivent dès lors être omises.

30. L'article 54, § 4, comprend des dispositions absentes de la directive 2001/83/CE.

Tout d'abord, l'article 54, § 4, alinéa 1<sup>er</sup>, 1) (lire 1°), contient une règle qui ne figure pas du tout dans cette directive et pour laquelle la loi du 25 mars 1964 (8) ne procure pas non plus de fondement, de sorte que cette disposition doit être omise.

En outre, ni la directive, ni l'article 6septies, alinéa 7, de la loi du 25 mars 1964 ne sont conçus de manière à ce qu'il puisse être donné dispense, par voie de mesure générale, pour certaines mentions obligatoires comme le permet à présent l'article 54, § 4, alinéa 2, du projet. De surcroît, l'article 6septies, alinéa 7, susmentionné attribue directement le pouvoir de dispense au ministre, si bien que le Roi n'aurait plus la faculté de le subdéléguer. L'article 54, § 4, alinéa 2, doit dès lors être également omis.

#### Article 56

31. Selon le fonctionnaire délégué, la règle énoncée à l'article 56, §§ 2, alinéa 1<sup>er</sup>, et 3, anticipe une modification imminente du droit communautaire européen.

Comme l'exigence de la fourniture des informations supplémentaires, visées à l'article 56, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, est susceptible d'entraver les échanges, les dispositions susmentionnées ne pourront être adoptées qu'à partir du moment où le droit communautaire aura été effectivement adapté.

#### Article 60

32. Afin d'être conforme à l'article 69, paragraphe 1<sup>er</sup>, avant-dernier tiret, de la directive 2001/83/CE, il convient d'ajouter à l'article 60, § 1<sup>er</sup>, avant-dernier tiret (lire 11°), du projet les mots "sans indications thérapeutiques approuvées".

## Artikelen 62 en 63

33. Er dient een bepaling te worden opgenomen ter omzetting van artikel 71, lid 5, van richtlijn 2001/83/EG.

## Artikel 68

34. Op grond van het grondwettelijke beginsel van de gelijkheid en de niet-discriminatie dient ook aan andere vreemdelingen dan onderdanen van een EU-lidstaat toegang tot de erkenning als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking te worden verleend, bij gelijkwaardigheid van diploma en ervaring, (tenzij er een afdoende verantwoording bestaat voor de verschillende behandeling, wat niet het geval lijkt te zijn). Artikel 68, vierde lid, dient gelet hierop te worden herwerkt.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 195, vierde lid, en van de artikelen 84, § 2, laatste lid, en 211, § 2, laatste lid, wat betreft de erin bedoelde bevoegde persoon.

## Artikel 79

35. De gemachtigde ambtenaar verklaarde dat de laatste zinsnede van artikel 79, eerste lid, 3) (lees 3°), moet worden opgenomen als een afzonderlijk onderdeel van artikel 79.

Hetzelfde geldt ten aanzien van artikel 206, 3) (lees 3°).

Volgens de gemachtigde ambtenaar moeten die bepalingen worden gezien in het licht van het vervullen van de openbaredienstverplichting van de groothandelaars-verdelers inzake het constant aanhouden van twee derde van de geneesmiddelenvoorraad. In de eerste plaats rijst dan evenwel de vraag waarom in het algemeen gewag wordt gemaakt een "houder van een vergunning voor de groothandel", nu zulk een houder niet noodzakelijkerwijze is gebonden door openbaredienstverplichtingen. Tweedens kan men zich afvragen waarom het noodzakelijk is om wat betreft welbepaalde geneesmiddelen, de verplichting op te leggen te leveren aan slechts één enkele vergunninghouder, terwijl ook andere vergunninghouders kunnen zijn gehouden tot openbaredienstverplichtingen. Zulks zou immers op gespannen voet kunnen staan met de vrijheid van handel en nijverheid.

De stellers van het ontwerp zullen de genoemde bepalingen derhalve aan een nieuw onderzoek dienen te onderwerpen.

## Artikel 83

36. In artikel 83, § 3, wordt voorzien in een tijdelijke afwijkingsmogelijkheid van de verplichtingen bedoeld in de titel waarin die bepaling is opgenomen. Richtlijn 2001/83/EG voorziet evenwel niet in de mogelijkheid om zulke afwijkingen toe te staan, zodat die bepaling dient te vervallen.

## Artikel 86

37. In artikel 86, § 3, derde lid, schrijve men, conform artikel 51, lid 3, van richtlijn 2001/83/EG, "Het register wordt bij iedere verrichting bijgehouden" in plaats van "Het register wordt regelmatig bijgehouden".

## Artikel 87

38. In artikel 87, § 2, wordt aan de minister de mogelijkheid geboden om afwijkingen toe te staan op de verplichtingen bedoeld in artikel 86. Voor zulk een afwijking wordt in richtlijn 2001/83/EG geen ruimte geboden, zodat artikel 87, § 2, dient te vervallen.

## Artikelen 88 en 89

39. De gemachtigde ambtenaar is het ermee eens dat in de artikelen 88, § 1, laatste lid, en 89, § 1, laatste lid, moet worden gewag gemaakt van "de minister of zijn afgevaardigde", en niet van "het DGG".

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 215, § 2, zesde en zevende lid.

## Artikel 94

40. Ter overeenstemming met artikel 80, c), van richtlijn 2001/83/EG en artikel 12ter, negende lid, van de wet van 25 maart 1964, dient in artikel 94, 3) (lees 3°), te worden geschreven "aan andere vergunninghouders bedoeld in deze titel" in plaats van "aan andere vergunninghouders bedoeld in dit Deel".

## Artikel 98

41. Er kan geen mogelijkheid tot afwijking worden ingevoerd van verplichtingen die voortvloeien uit richtlijn 2001/83/EG. artikel 98, § 3, dient derhalve te worden aangepast.

## Articles 62 et 63

33. Il convient d'ajouter une disposition transposant l'article 71, paragraphe 5, de la directive 2001/83/CE.

## Article 68

34. En vertu du principe constitutionnel d'égalité et de non-discrimination, il convient également de donner accès à l'agrément comme responsable en matière de pharmacovigilance à des étrangers autres que les ressortissants d'un Etat membre de l'UE, et ce par équivalence de diplôme et d'expérience (sauf justification adéquate pour la différence de traitement, ce qui ne semble pas être le cas). L'article 68, alinéa 4, devra être remanié en conséquence.

Une même observation s'applique à l'égard de l'article 195, alinéa 4, et des articles 84, § 2, dernier alinéa, et 211, § 2, dernier alinéa, en ce qui concerne la personne compétente qui y est visée.

## Article 79

35. Le fonctionnaire délégué a déclaré que le dernier segment de phrase de l'article 79, alinéa 1<sup>er</sup>, 3) (lire 3°), doit constituer un élément distinct de l'article 79.

Il en va de même de l'article 206, 3) (lire 3°).

Selon le fonctionnaire délégué, ces dispositions sont à situer dans le cadre de l'accomplissement de l'obligation de service public des grossistes-répartiteurs concernant la détention permanente de deux tiers du stock de médicaments. Tout d'abord, la question se pose toutefois de savoir pourquoi seul est mentionné de façon générale un "titulaire d'une autorisation de distribution", dès lors qu'un tel titulaire n'est pas nécessairement lié par des obligations de service public. En second lieu, on peut se demander pourquoi il est nécessaire, pour certains médicaments, d'imposer l'obligation de ne fournir qu'à un seul titulaire d'autorisation alors que d'autres titulaires d'autorisation peuvent également être tenus à des obligations de service public. En effet, cela pourrait être contraire à la liberté de commerce et d'industrie.

Les auteurs du projet devront dès lors réexaminer les dispositions visées.

## Article 83

36. L'article 83, § 3, prévoit une possibilité de dispense temporaire des obligations visées dans le titre comprenant cette disposition. La directive 2001/83/CE ne prévoit toutefois pas la possibilité d'accorder pareilles dispenses de sorte que cette disposition doit être omise.

## Article 86

37. A l'article 86, § 3, alinéa 3, on écrira, conformément à l'article 51, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE "Le registre est tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées" au lieu de "Le registre est tenu à jour".

## Article 87

38. L'article 87, § 2, permet au ministre d'accorder des exemptions aux obligations visées à l'article 86. La directive 2001/83/CE ne permet pas une telle exemption de sorte que l'article 87, § 2, doit être omis.

## Articles 88 et 89

39. Les articles 88, § 1<sup>er</sup>, dernier alinéa, et 89, § 1<sup>er</sup>, dernier alinéa, de l'accord du fonctionnaire déléguée, feront état du "ministre ou son délégué", et non de "la DGM".

Une même observation s'applique à l'article 215, § 2, alinéas 6 et 7.

## Article 94

40. Pour correspondre à l'article 80, c), de la directive 2001/83/CE et à l'article 12ter, alinéa 9, de la loi du 25 mars 1964, il convient d'écrire à l'article 94, 3) (lire 3°) "à d'autres titulaires d'autorisation visés dans le présent titre" plutôt que "à d'autres titulaires d'autorisation visés dans la présente Partie".

## Article 98

41. On ne peut pas prévoir de dérogation aux obligations résultant de la directive 2001/83/CE. Dès lors, on adaptera l'article 98, § 3.



## Artikel 100

42. Aangezien in artikel 12ter, tiende lid, van de wet van 25 maart 1964 geen gewag wordt gemaakt van een vergunning, kan in artikel 100 niet worden geschreven "Ter verkrijging van de vergunning bedoeld in artikel 12ter, tiende lid van de wet op de geneesmiddelen". Artikel 100 dient derhalve anders te worden geformuleerd.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 226.

## Artikel 106

43. Volgens de gemachtigde ambtenaar wordt met het "ethisch comité" waarvan gewag wordt gemaakt in artikel 106, §§ 1, eerste lid, en 2, tweede lid, verwezen naar het ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4°, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Zulks dient te worden gespecificeerd.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 108, §§ 2 en 4, tweede lid.

44. Teneinde in overeenstemming te zijn met de beginselen inzake delegaties aan een minister, dient de in artikel 106, § 1, vierde lid, bedoelde delegatie beter te worden omlijnd, en wel in die zin dat ze wordt beperkt tot het nemen van maatregelen van bijkomstige of detailmatige aard.

## Artikel 110

45. Artikel 6quater, § 1, 5°, van de wet van 25 maart 1964 kan niet zo worden begrepen dat het zou toelaten af te wijken van de civielrechtelijke aansprakelijkheidsregels bepaald in de artikelen 1382 en volgende van het Burgerlijk Wetboek. Wel kan op een positieve wijze de verantwoordelijkheid van de betrokken personen worden bepaald. Artikel 110, eerste lid, dient in die zin te worden herwerkt.

46. Er dient te worden verduidelijkt wat in artikel 110, eerste lid, wordt bedoeld met de term "administratiefrechtelijke verantwoordelijkheid".

47. Bij artikel 110, derde lid, wordt een subdelegatie aan de minister verleend waarmee volgens de gemachtigde ambtenaar wordt beoogd dat voorwaarden kunnen worden opgelegd inzake bijvoorbeeld distributie en te nemen voorzorgsmaatregelen. Het betreft dus geen nadere uitvoeringsregels van hetgeen reeds in het ontwerp is bepaald, doch nieuwe regels die niet van bijkomstige of detailmatige aard zijn. Dergelijke subdelegatie is niet aanvaardbaar. De genoemde voorwaarden dienen derhalve in het ontwerp zelf te worden omschreven.

## Artikel 117

48. Artikel 117 is volgens de gemachtigde ambtenaar de omzetting van artikel 122 van richtlijn 2001/83/EG. Artikel 117 betreft enkel de vergunning voor vervaardiging van geneesmiddelen (zie de verwijzing naar artikel 116, dat verwijst naar artikel 81 en de goede fabricagepraktijken), terwijl artikel 122, lid 1, van richtlijn 2001/83/EG ook de vergunning voor groothandel en de VHB betreft. Artikel 117 dient dan ook te worden aangevuld.

## Artikel 120

49. Artikel 120 geeft volgens de gemachtigde ambtenaar uitvoering aan artikel 12bis, § 2, van de wet van 25 maart 1964 (het bepalen van de voorwaarden en de regels volgens dewelke geneesmiddelen bestemd voor uitvoer naar derde landen, die niet in België in de handel worden gebracht, mogen worden uitgevoerd). Het toepassingsgebied van de bepaling dient te worden verduidelijkt door te verwijzen naar de genoemde wetsbepaling (thans gebeurt dit door te schrijven "een geneesmiddel waarvoor in België geen VHB is verleend", wat onvoldoende duidelijk is). Bovendien dient te worden verduidelijkt dat het voorwaarden betreft waaronder mag worden uitgevoerd.

50. In artikel 120, §§ 2 en 3, betekent de zinsnede "zijn de bepalingen van § 1 niet van toepassing" volgens de gemachtigde ambtenaar dat in die gevallen de geneesmiddelen niet mogen worden uitgevoerd. Dit dient met zoveel woorden te worden gezegd.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 245.

## Artikel 138

51. Artikel 138 is deels overbodig, namelijk in de mate dat erin wordt herhaald wat reeds voortvloeit uit artikel 19quater van de wet van 25 maart 1964, en vormt deels een aanvulling van dat artikel waartoe de Koning niet is gemachtigd, namelijk in de mate dat het betrekking heeft op personeelsleden van andere overheidsdiensten waarop het DGG beroep doet.

Artikel 138 dient derhalve te vervallen.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 260.

## Article 100

42. Dès lors que l'article 12ter, alinéa 10, de la loi du 25 mars 1964 ne mentionne pas d'autorisation, on ne peut pas écrire à l'article 100 "Afin d'obtenir l'autorisation visée à l'article 12ter, alinéa 10, de la loi sur les médicaments". Il s'impose dès lors de remanier l'article 100.

La même observation peut être formulée à l'égard de l'article 226.

## Article 106

43. Selon le fonctionnaire délégué, le "comité d'éthique", mentionné à l'article 106, §§ 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, et 2, alinéa 2, fait référence au comité d'éthique visé à l'article 2, 4°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Il s'impose de le préciser.

La même observation peut être formulée à l'égard de l'article 108, §§ 2 et 4, alinéa 2.

44. Afin de se conformer aux principes qui régissent les délégations aux ministres, il y aurait lieu de mieux circonscrire la délégation prévue à l'article 106, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4, en la limitant à la prise de mesures d'ordre accessoire ou secondaire.

## Article 110

45. L'article 6quater, § 1<sup>er</sup>, 5°, de la loi du 25 mars 1964 ne peut s'interpréter en ce sens qu'il permettrait de déroger aux règles en matière de responsabilité civile énoncées aux articles 1382 et suivants du Code civil. En revanche, la responsabilité des personnes concernées peut être fixée de manière positive. L'article 110, alinéa 1<sup>er</sup>, devra être remanié en ce sens.

46. Il y a lieu de préciser ce qu'on entend par "responsabilité administrative" à l'article 110, alinéa 1<sup>er</sup>.

47. L'article 110, alinéa 3, accorde au ministre une subdélégation dont le but, selon le fonctionnaire délégué, est de pouvoir imposer des conditions concernant, par exemple, la distribution et les mesures de précaution à prendre. Il ne s'agit donc pas de modalités d'exécution des dispositions du projet, mais de nouvelles règles qui ne sont pas d'ordre accessoire ou secondaire. Une telle subdélégation n'est pas admissible. Les conditions précitées doivent dès lors être définies dans le projet proprement dit.

## Article 117

48. Selon le fonctionnaire délégué, l'article 117 est la transposition de l'article 122 de la directive 2001/83/CE. L'article 117 concerne uniquement l'autorisation de fabrication de médicaments (voir la référence à l'article 116, qui renvoie à l'article 81 et aux bonnes pratiques de fabrication), alors que l'article 122, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE concerne également l'autorisation de la distribution en gros et l'AMM. Il s'impose par conséquent de compléter l'article 117.

## Article 120

49. Selon le fonctionnaire délégué, l'article 120 pourvoit à l'exécution de l'article 12bis, § 2, de la loi du 25 mars 1964 (fixation des conditions et des modalités selon lesquelles les médicaments destinés à l'exportation vers des pays tiers et qui ne sont pas mis sur le marché belge, peuvent être exportés). On précisera le champ d'application de la disposition par une référence à la disposition légale précitée (la version actuelle manque de précision en ce qu'elle fait référence à "un médicament pour lequel une AMM n'est pas octroyée en Belgique"). En outre, il y a lieu de préciser qu'il s'agit de conditions d'exportation.

50. Selon le fonctionnaire délégué, à l'article 120, §§ 2 et 3, le segment de phrase "les dispositions du § 1er ne s'appliquent pas" signifie que, dans ces cas, les médicaments ne peuvent pas être exportés. Il y a lieu de le préciser expressément.

Une même observation peut être formulée à l'égard de l'article 245.

## Article 138

51. L'article 138 est en partie superflu, dans la mesure où il répète ce qui résulte déjà de l'article 19quater de la loi du 25 mars 1964, et complète en partie cet article, alors que le Roi n'y est pas habilité, dans la mesure où il concerne les membres du personnel d'autres services publics auxquels la DGM fait appel.

Dès lors, on supprimera l'article 138.

La même observation vaut pour l'article 260.

## Artikel 142

52. Artikel 142 dient te worden opgenomen vóór het huidige artikel 141, wat ertoe leidt dat ook de opschriften van de hoofdstukken I en II van deel II, titel I, moeten worden aangepast.

## Artikel 144

53. In artikel 144, derde lid, van het ontwerp dient, om conform artikel 5, lid 1, tweede alinea, van richtlijn 2001/82/EG te zijn, te worden geschreven « voor bijkomende soorten, concentraties,... » in plaats van « voor bijkomende concentraties,... » (9).

## Artikel 146

54. In de inleidende zin van artikel 146, § 3, eerste lid, moet worden verwezen naar bijlage II in plaats van naar bijlage I bij het ontworpen besluit.

55. In artikel 146, § 3, eerste lid, 13) (lees 13°), tweede streepje (lees b)), dient, conform artikel 12, lid 3, m), van richtlijn 2001/82/EG ook van de fabrikant gewag te worden gemaakt.

## Artikel 153

56. Luidens artikel 153, § 1, kunnen van de aanvrager van de VHB bijkomende inlichtingen worden vereist. Luidens artikel 153, § 4, wordt in dat geval de termijn voor het nemen van een beslissing geschorst (in principe voor maximum zes maanden).

Artikel 21, lid 1, van richtlijn 2001/82/EG stelt de maximale duur van de procedure voor het verlenen van een VHB op 210 dagen. Luidens artikel 23, 4), van dezelfde richtlijn kan de bevoegde autoriteit van een lidstaat van een aanvrager verlangen dat hij de gegevens die bij de aanvraag moeten zijn gevoegd, aanvult, in welk geval de in artikel 21 van de richtlijn gestelde termijn wordt geschorst.

De mogelijkheid om bijkomende inlichtingen te vragen moet bijgevolg worden beperkt tot de gegevens bedoeld in de artikelen die de omzetting zijn van de artikelen vermeld in de richtlijn (in plaats van tot bijkomende inlichtingen zonder meer), zo niet is er schending van de twee hiervoor genoemde richtlijnbevestigingen.

## Artikel 172

57. Er is geen rechtsgrond voor artikel 172, § 4, en die bepaling is om analoge redenen als vervat in opmerking 24, strijdig met artikel 28 van richtlijn 2001/82/EG.

Die bepaling dient derhalve te vervallen. Eventueel kan worden voorzien in een (louter declaratieve) administratieve maatregel van schraping van de VHB als gevolg van het verstrijken van de geldigheidstermijn ervan.

## Artikel 173

58. In artikel 173 worden, ter omzetting van artikel 17 van richtlijn 2001/82/EG, de gevallen bepaald waarin de speciale vereenvoudigde registratieprocedure die geldt voor sommige homeopathische geneesmiddelen, kan worden toegepast.

In het vierde streepje (lees 4°) wordt een omstandigheid toegevoegd die niet voorkomt in de richtlijn. Deze bepaling is dan ook strijdig met de richtlijn. Ze dient te worden geschrapt, evenals de verwijzing ernaar in artikel 174, tweede lid, en het gehele artikel 175, tweede lid.

## Artikel 174

59. Ter overeenstemming met artikel 16, lid 1, van richtlijn 2001/82/EG dient het tweede lid van artikel 174 als volgt te worden geredigeerd :

« De homeopathische geneesmiddelen die vallen onder een registratie of vergunning, verleend overeenkomstig de nationale wetgeving tot en met 31 december 1993, komen niet in aanmerking voor de toepassing van de procedure bedoeld in artikel 173. »

## Artikel 179

60. In artikel 179, § 1, eerste lid, 6) (lees 6°), dient, conform artikel 58, lid 1, f), van richtlijn 2001/82/EG te worden geschreven "Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden" in plaats van "Daarbij moet voldoende ruimte worden vrijgelaten om de verplichte vermeldingen inzake de verschaffing van geneesmiddelen te vermelden" (10).

## Article 142

52. L'article 142 doit précéder l'article 141 actuel. Il faudra donc adapter en conséquence les intitulés des chapitres Ier et II de la partie II, titre Ier.

## Article 144

53. Conformément à l'article 5, paragraphe 1, alinéa 2, de la directive 2001/82/CE, on écrira à l'article 144, alinéa 3, du projet "toute espèce, dosage,... » au lieu de "tout dosage,... » (9).

## Article 146

54. Dans la phrase introductive de l'article 146, § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, on fera référence à l'annexe II au lieu de l'annexe I<sup>er</sup> de l'arrêté en projet.

55. A l'article 146, § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, 13) (lire 13°), deuxième tiret (lire b)), il faut également mentionner le fabricant, conformément à l'article 12, paragraphe 3, m), de la directive 2001/82/CE.

## Article 153

56. Selon l'article 153, § 1<sup>er</sup>, des renseignements complémentaires peuvent être exigés du demandeur de l'AMM. L'article 153, § 4, dispose que, dans ce cas, le délai imparti pour prendre une décision est suspendu (en principe pour six mois au maximum).

L'article 21, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE fixe la durée maximale de la procédure pour l'octroi de l'AMM à 210 jours. Selon l'article 23, 4), de la même directive, l'autorité compétente d'un Etat membre peut exiger du demandeur qu'il complète les éléments devant être joints à la demande, auquel cas le délai fixé à l'article 21 de la directive est suspendu.

La possibilité de demander des renseignements complémentaires doit par conséquent être limitée aux éléments visés dans les articles qui transposent les articles mentionnés dans la directive (au lieu des renseignements complémentaires, sans autre précision), sinon il y aurait violation des deux dispositions de la directive précitées.

## Article 172

57. L'article 172, § 4, est dénué de fondement juridique et, pour des motifs analogues à ceux exposés dans l'observation 24, il est contraire à l'article 28 de la directive 2001/82/CE.

On supprimera par conséquent cette disposition. On pourrait éventuellement prévoir une mesure administrative (purement déclarative) de radiation de l'AMM suite à l'expiration de son délai de validité.

## Article 173

58. Dans le cadre de la transposition de l'article 17 de la directive 2001/82/CE, l'article 173 détermine les hypothèses dans lesquelles peut s'appliquer la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale qui vaut pour certains médicaments homéopathiques.

Au quatrième tiret (lire 4°), il est ajouté une circonstance qui n'apparaît pas dans la directive. Cette disposition est dès lors contraire à la directive. Elle doit être supprimée, comme le renvoi que l'article 174, alinéa 2, y fait et l'alinéa 2 de l'article 175 dans son entier.

## Article 174

59. Conformément à l'article 16, paragraphe 1<sup>er</sup>, de la directive 2001/82/CE, on rédigera l'alinéa 2 de l'article 174 comme suit :

« Les médicaments homéopathiques qui sont couverts par un enregistrement ou une autorisation accordé(e) conformément à la législation nationale jusqu'au 31 décembre 1993, n'entrent pas en ligne de compte pour l'application de la procédure prévue à l'article 173. »

## Article 179

60. Conformément à l'article 58, paragraphe 1<sup>er</sup>, f), de la directive 2001/82/CE, on écrira à l'article 179, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, 6) (lire 6°), "Un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite" au lieu de "A cet effet, un espace suffisant doit être prévu pour indiquer les mentions obligatoires relatives à la fourniture des médicaments" (10).

## Artikel 180

61. Door de erin bedoelde regels ook van toepassing te maken op blisters, strijdt artikel 180, § 1, met artikel 59, lid 1, van richtlijn 2001/82/EG. Men schrapple in die bepaling dan ook de woorden "of blisters" (11).

62. Bij artikel 180, §§ 1, tweede lid, en 2, tweede lid, wordt aan de minister de bevoegdheid verleend om voor de erin bepaalde verpakkingen afwijking te verlenen inzake de verplichte vermeldingen. Deze bepalingen zijn strijdig met artikel 59 van richtlijn 2001/82/EG. Zij moeten dan ook worden weggelaten.

## Artikel 183

63. Artikel 183 vormt de omzetting van artikel 64 van richtlijn 2001/82/EG. Volgens die richtlijn bepaling dient te worden vermeld "homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik" en "homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zonder goedgekeurde therapeutische indicaties". De vermelding "voor diergeneeskundig gebruik" en "zonder goedgekeurde therapeutische indicaties" ontbreken in het ontwerp. Artikel 183, §§ 1 en 2, dient dan ook te worden aangevuld.

## Artikel 184

64. Richtlijn 2001/82/EG biedt geen ruimte voor de in artikel 184 bepaalde uitzondering. Dat artikel dient dan ook te vervallen.

## Artikel 189

65. Er dient in artikel 189 te worden verwezen naar bijlage II bij het ontworpen besluit, in plaats van naar bijlage I ervan.

## Artikel 210

66. In artikel 210, § 3, wordt voorzien in een tijdelijke afwijkmogelijkheid van de verplichtingen bedoeld van de titel waarin die bepaling is opgenomen. Richtlijn 2001/82/EG voorziet evenwel niet in de mogelijkheid om zulke afwijkingen toe te staan, zodat die bepaling dient te vervallen.

## Artikel 213

67. In artikel 213, § 3, derde lid, schrijve men, conform artikel 55, lid 3, van richtlijn 2001/82/EG "Het register wordt bij iedere verrichting bijgehouden" in plaats van "Het register wordt regelmatig bijgehouden".

## Artikel 216

68. In artikel 216 wordt aan de minister de mogelijkheid geboden om afwijkingen toe te staan op de verplichtingen bedoeld in artikel 213 van het ontworpen besluit. Voor zulk een afwijking wordt in richtlijn 2001/82/EG geen ruimte gelaten, zodat artikel 216 dient te vervallen.

## Slotopmerking bij deel II, titel VI

69. In titel VI van deel II van het ontworpen besluit dient een bepaling te worden opgenomen ter omzetting van artikel 44, lid 3, tweede alinea, van richtlijn 2001/82/EG.

## Artikel 220

70. Artikel 220 is analoog aan artikel 93, dat de omzetting vormt van artikel 78, tweede alinea, van richtlijn 2001/83/EG. Richtlijn 2001/82/EG kent evenwel geen gelijkaardige bepaling en bepaalt enkel in artikel 65, lid 1, ervan dat de procedure voor de verlening van de vergunning niet meer dan negentig dagen mag bedragen.

Strikt genomen is artikel 220 strijdig met richtlijn 2001/82/EG in de mate dat de opschorting van de termijn die erin is geregeld, kan leiden tot overschrijding van de termijn van negentig dagen. Gelet op de genoemde bepaling in richtlijn 2001/83/EG, en op het gegeven dat in een opschorting van de termijn bij het vragen van aanvullende inlichtingen wel is voorzien in richtlijn 2001/82/EG bij de procedure voor het verlenen van een VHB (artikel 23, 4), van de richtlijn, lijkt deze afwijking te kunnen worden aanvaard.

## Article 180

61. En soumettant également les blisters à l'application des règles y visées, l'article 180, § 1<sup>er</sup>, est contraire à l'article 59, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE. Dès lors, on supprimera les mots "ou de blisters" dans cette disposition (11).

62. L'article 180, §§ 1<sup>er</sup>, alinéa 2, et 2, alinéa 2, habilite le ministre à octroyer une dispense concernant les mentions obligatoires pour les conditionnements visés. Ces dispositions étant contraires à l'article 59 de la directive 2001/82/CE, il s'impose de les supprimer.

## Article 183

63. L'article 183 transpose l'article 64 de la directive 2001/82/CE. Selon ce dernier article, il faut mentionner "médicament homéopathique à usage vétérinaire" et "médicament homéopathique vétérinaire sans indication thérapeutique approuvée". Les mentions "à usage vétérinaire" et "sans indication thérapeutique approuvée" font défaut dans le projet. L'article 183, §§ 1<sup>er</sup> et 2, doit donc être complété.

## Article 184

64. La directive 2001/82/CE n'autorisant pas l'exception visée à l'article 184, on supprimera cet article.

## Article 189

65. L'article 189 fera référence à l'annexe II de l'arrêté en projet plutôt qu'à son annexe I.

## Article 210

66. L'article 210, § 3, prévoit une exemption temporaire aux obligations visées par le titre sous lequel est inscrite cette disposition. La directive 2001/82/CE ne prévoyant pas la possibilité d'accorder pareilles exemptions, on supprimera cette disposition.

## Article 213

67. Conformément à l'article 55, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, on écrira à l'article 213, § 3, alinéa 3, "Le registre est tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées" au lieu de "Le registre est tenu à jour".

## Article 216

68. L'article 216 habilite le ministre à accorder des exemptions aux obligations visées à l'article 213 de l'arrêté en projet. Dès lors que la directive 2001/82/CE ne permet pas pareille exemption, l'article 216 doit être omis.

## Observation finale au sujet de la partie II, titre VI

69. Une disposition transposant l'article 44, paragraphe 3, alinéa 2, de la directive 2001/82/CE doit être insérée dans le titre VI de la partie II de l'arrêté en projet.

## Article 220

70. L'article 220 est analogue à l'article 93 qui transpose l'article 78, alinéa 2, de la directive 2001/83/CE. Aucune disposition similaire ne figure cependant dans la directive 2001/82/CE, dont l'article 65, paragraphe 1, se limite à prévoir que la procédure pour l'octroi de l'autorisation ne peut excéder nonante jours.

Strictement parlant, l'article 220 est contraire à la directive 2001/82/CE, dans la mesure où la suspension du délai qui y est prévue peut entraîner le dépassement du délai de nonante jours. Vu la disposition précitée de la directive 2001/83/CE et le fait que la directive 2001/82/CE prévoit bien une suspension du délai en cas de demande de compléments d'information dans la procédure d'octroi d'un AMM (article 23, 4), de la directive), cette dérogation semble pouvoir être admise.



## Artikel 221

71. Luidens artikel 221, 3) (lees 3°), mogen houders van een vergunning voor de groothandel uitsluitend leveren aan andere vergunninghouders bedoeld in dit deel (lees deze titel).

Deze bepaling is niet in overeenstemming met artikel 12<sup>ter</sup>, negende lid, van de wet van 25 maart 1964 naar luid waarvan houders van een vergunning voor de groothandel in geneesmiddelen uitsluitend mogen leveren aan andere vergunninghouders of aan personen die ertoe gemachtigd zijn om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren overeenkomstig de voorwaarden en de regels bepaald door de Koning.

Luidens artikel 65, lid 4, van richtlijn 2001/82/EG zorgen de lidstaten ervoor dat groothandelaars geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend leveren aan personen die bevoegd zijn voor kleinhandel in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik of aan andere personen die volgens de regels (van de lidstaat) toestemming hebben gekregen om door groothandelaars geleverde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te ontvangen.

De gemachtigde ambtenaar wijst op artikel 3, §§ 2 en 3, van de wet van 25 maart 1964 : personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek mogen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik uitsluitend betrekken bij groothandelaars-verdelers (en dus niet bij "gewone" groothandelaars), dierenartsen gemachtigd geneesmiddelen te verschaffen bestemd voor gebruik bij het dier aan de verantwoordelijken van de dieren mogen geneesmiddelen uitsluitend betrekken bij hetzij groothandelaars-verdelers, hetzij apothekers in een voor het publiek opengestelde apotheek (en dus niet bij "gewone" groothandelaars). "Gewone" groothandelaars mogen derhalve niet leveren aan personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of dierenartsen gemachtigd om geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren, en mogen bijgevolg enkel leveren aan andere groothandelaars.

Er is dus tegenspraak tussen artikel 12<sup>ter</sup>, negende lid, en artikel 3, §§ 2 en 3, van de wet van 25 maart 1964. Daarnaast is er nog artikel 12<sup>quinquies</sup> van die wet, dat impliceert dat de groothandelaars (en niet uitsluitend de groothandelaars-verdelers) de verplichting hebben te leveren aan personen die gemachtigd zijn geneesmiddelen af te leveren of te verschaffen.

Het verdient aanbeveling dat de wetgever deze tegenstrijdigheid ongedaan zou maken. Intussen lijkt artikel 221, 3) (lees 3/), te moeten worden uitgebreid gelet op het bepaalde in richtlijn 2001/82/EG.

72. In artikel 221, 7) (lees 7/), dient, conform artikel 65, lid 3, c), van richtlijn 2001/82/EG ook te worden vereist dat de houder van de vergunning de uiterste gebruiksdatum van het geneesmiddel bijhoudt.

Eenzelfde opmerking geldt ten aanzien van artikel 228, eerste lid.

## Artikel 225

73. Er kan geen mogelijkheid tot afwijking worden ingevoerd van verplichtingen die voortvloeien uit richtlijn 2001/82/EG. Artikel 225, § 3, dient derhalve te worden aangepast.

## Artikelen 230 en 231

74. In de inleidende zin van de artikelen 230, § 1, en 231, § 1, dient telkens te worden verwezen naar artikel 6<sup>quater</sup>, § 2, 6°, van de wet van 25 maart 1964, in plaats van naar artikel 6<sup>quater</sup>, § 2, 5°, van die wet.

## Artikel 242

75. Artikel 242 vormt volgens de gemachtigde ambtenaar de omzetting van artikel 90 van richtlijn 2001/82/EG. Artikel 242 betreft enkel de vergunning voor vervaardiging van geneesmiddelen (zie de verwijzing naar artikel 241, dat verwijst naar artikel 208 en de goede fabricagepraktijken), terwijl artikel 90, lid 1, van richtlijn 2001/82/EG ook de VHB betreft. Artikel 242 dient dan ook te worden aangevuld.

## Artikel 264

76. In artikel 264, 1°, wordt bepaald dat het erin vermelde koninklijk besluit van 6 juni 1960 wordt opgeheven "voor wat betreft geneesmiddelen".

Volgens de gemachtigde ambtenaar is het de bedoeling dat het genoemde koninklijk besluit enkel van kracht blijft wat betreft de materialen bedoeld in artikel 1, 1°, B, f), g) en h), van dat besluit.

## Article 221

71. L'article 221, 3) (lire 3°), impose aux titulaires de l'autorisation de distribution en gros de ne livrer les médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation visés dans la présente partie (lire le présent titre).

Cette disposition n'est pas conforme à l'article 12<sup>ter</sup>, alinéa 9, de la loi du 25 mars 1964, qui impose aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros des médicaments de ne livrer des médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation ou aux personnes qui sont habilitées à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables d'animaux, conformément aux conditions et modalités fixées par le Roi.

L'article 65, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE impose aux Etats membres de veiller à ce que les grossistes ne fournissent de médicaments vétérinaires qu'aux personnes autorisées à exercer des activités de vente au détail de médicaments vétérinaires ou à d'autres personnes que les règles (de l'Etat membre) autorisent à recevoir des médicaments vétérinaires fournis par les grossistes.

Le fonctionnaire délégué attire l'attention sur l'article 3, §§ 2 et 3, de la loi du 25 mars 1964 : les personnes autorisées à délivrer des médicaments au public ne peuvent se procurer des médicaments à usage vétérinaire qu'auprès de grossistes-répartiteurs (et par conséquent pas auprès de grossiste "ordinaires"), les vétérinaires habilités à fournir aux responsables des animaux des médicaments destinés à être utilisés chez l'animal ne peuvent se procurer des médicaments que soit auprès des grossistes-répartiteurs soit auprès des pharmaciens dans une officine pharmaceutique ouverte au public (et par conséquent pas auprès de grossiste "ordinaires"). Les grossistes "ordinaires" ne peuvent dès lors fournir que d'autres grossistes à l'exclusion des personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou des vétérinaires habilités à fournir aux responsables des animaux.

Les articles 12<sup>ter</sup>, alinéa 9, et 3, §§ 2 et 3, de la loi du 25 mars 1964 sont donc contradictoires. Il résulte en outre de l'article 12<sup>quinquies</sup> de cette loi que les grossistes (et pas seulement les grossistes-répartiteurs) sont tenus de livrer à des personnes habilitées à délivrer ou à fournir des médicaments.

Il est recommandé que le législateur supprime cette contradiction. Vu la disposition de la directive 2001/82/CE, la portée de l'article 221, 3) (lire 3/), semble entre-temps devoir être étendue.

72. Pour se conformer à l'article 65, paragraphe 3, c), de la directive 2001/82/CE, l'article 221, 7) (lire 7/), doit aussi imposer au titulaire de l'autorisation de conserver la date de péremption du médicament.

Une même observation s'applique à l'article 228, alinéa 1<sup>er</sup>.

## Article 225

73. On ne peut prévoir une possibilité de dérogation aux obligations découlant de la directive 2001/82/CE. L'article 225, § 3, doit par conséquent être adapté.

## Articles 230 et 231

74. La référence à l'article 6<sup>quater</sup>, § 2, 5°, de la loi du 25 mars 1964, figurant dans la phrase introductive des articles 230, § 1<sup>er</sup>, et 231, § 1<sup>er</sup>, doit être chaque fois remplacée par une référence à l'article 6<sup>quater</sup>, § 2, 6°, de cette loi.

## Article 242

75. Selon le fonctionnaire délégué, l'article 242 transpose l'article 90 de la directive 2001/82/CE. L'article 242 ne concerne que l'autorisation de fabrication des médicaments (voir la référence à l'article 241, qui renvoie à l'article 208 et aux bonnes pratiques de fabrication), alors que l'article 90, paragraphe 1<sup>er</sup>, de la directive 2001/82/CE a également trait à l'AMM. Il s'impose dès lors de compléter l'article 242.

## Article 264

76. L'article 264, 1°, dispose que l'arrêté royal du 6 juin 1960 qui y est mentionné, est abrogé "en ce qui concerne les médicaments".

Selon le fonctionnaire délégué, l'intention est de ne laisser l'arrêté royal précité en vigueur qu'à l'égard des matériaux visés à l'article 1<sup>er</sup>, 1°, B, f), g) et h), de cet arrêté.

Binnen de beschikbare tijd heeft de Raad van State niet kunnen nagaan of dergelijke optie in overeenstemming is met de EG-reglementering inzake geneesmiddelen en inzake medische hulpmiddelen, en coherent gelet op de interne regelgeving inzake medische hulpmiddelen.

Onder dit voorbehoud kan worden opgemerkt dat het meer rechtszeker zou zijn de opheffingsbepaling zo te redigeren dat het koninklijk besluit van 6 juni 1960 wordt opgeheven "behalve voor wat betreft de materialen bedoeld in artikel 1, 1°, B, f), g) en h)" en dat een bepaling wordt ingevoegd in het ontwerp die artikel 1 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 zo wijzigt dat het toepassingsgebied van dat besluit wordt verduidelijkt.

Voor zover niet alle bepalingen van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 moeten blijven bestaan voor toepassing op de bedoelde materialen, kunnen de bepalingen die in het geheel niet meer nodig zijn bovendien beter worden opgeheven.

77. In artikel 264, 1°, moet volgens de gemachtigde ambtenaar de verwijzing naar artikel 48bis, § 1, vierde lid, worden vervangen door een verwijzing naar "artikel 48, § 1, vierde lid".

78. In een 2° (dat in het ontwerp ontbreekt) van artikel 264 moet volgens de gemachtigde ambtenaar ook de opheffing worden geregeld van het koninklijk besluit van 19 mei 1964 betreffende de aanduiding van de wetenschappelijke autoriteiten bedoeld in de artikelen 6 en 7 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (dat wel wordt vermeld in de aanhef van het ontwerp).

#### Artikel 267

79. In de eerste volzin van artikel 267 dienen na de woorden "zijn goedgekeurd" de woorden "bij de inwerkingtreding van dit besluit" te worden toegevoegd, en dient in fine van de tweede volzin de woorden "werd genomen" te worden vervangen door de woorden "wordt genomen".

#### Artikel 268

80. Volgens de gemachtigde ambtenaar dient in artikel 268 te worden geschreven "behoudens op verzoek van de minister of zijn afgevaardigde" in plaats van "behoudens op verzoek van het DGM".

#### Artikel 274

81. Volgens de gemachtigde ambtenaar dient tevens een overgangsmaatregel te worden genomen ten aanzien van de personen die nu reeds erkend zijn op grond van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen of het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen in het kader van de regels inzake de vervaardiging en de groothandel en de geneesmiddelenbewaking. Bedoeling is dat zij erkend blijven.

#### Artikel 275

82. De overgangstermijn bedoeld in artikel 275 is gebaseerd op de termijn bedoeld in artikel 2, lid 2, van richtlijn 2004/24/EG. Die termijn loopt echter tot zeven jaar na de inwerkingtreding van de richtlijn (op 30 april 2004). Bijgevolg moet in artikel 275 worden geschreven "ten laatste op 30 april 2011" in plaats van "ten laatste binnen de 7 jaar na de inwerkingtreding van dit besluit".

#### Bijlage II

83. Titel I, deel 2, van bijlage II moet worden aangevuld met het equivalent van titel I, deel 2, D, van bijlage I bij richtlijn 2001/82/EG ("Specifieke maatregelen ter voorkoming van spongiforme encefalopathieën").

84. In titel I, deel 3, A, hoofdstuk 1, 3, 3.1, laatste alinea, van bijlage II komt een zin ("Voor het bepalen van de toxiciteit bij éénmalige toediening is het verboden de resultaten van de LD 50 test in aanmerking te nemen") voor die niet is opgenomen in bijlage I bij richtlijn 2001/82/EG. De gemachtigde ambtenaar bevestigt dat die zin mag worden weggelaten.

Dans le temps imparti, le Conseil d'Etat n'a pas pu examiner si pareille option est conforme à la réglementation CE en matière de médicaments et de dispositifs médicaux et si elle est compatible avec les règles internes relatives à ces dispositifs.

Sous cette réserve, on peut observer qu'il serait juridiquement plus sûr de rédiger la disposition abrogatoire d'une manière telle qu'elle abroge l'arrêté royal du 6 juin 1960, "sauf en ce qui concerne les matériaux visés à l'article 1<sup>er</sup>, 1°, B, f), g) et h)" et en insérant dans le projet une disposition modifiant l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal précité pour en préciser le champ d'application.

S'il ne s'impose pas de maintenir toutes les dispositions de l'arrêté royal du 6 juin 1960 pour les appliquer aux matériaux visés, mieux vaut en outre abroger les dispositions qui, dans l'ensemble, sont devenues inutiles.

77. Selon le fonctionnaire délégué, la référence à l'article 48bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4, figurant à l'article 264, 1°, doit être remplacée par une référence à "l'article 48, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4".

78. Selon le fonctionnaire délégué, un 2° (absent du projet) de l'article 264 devrait également régler l'abrogation de l'arrêté royal du 19 mai 1964 relatif à la désignation des autorités scientifiques visées aux articles 6 et 7 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (dont la mention apparaît en revanche dans le préambule du projet).

#### Article 267

79. Dans la première phrase de l'article 267, on écrira "approuvés lors de l'entrée en vigueur du présent arrêté sur la base de" et dans de la deuxième phrase, "qui sont approuvés sur la base de".

#### Article 268

80. Selon le fonctionnaire délégué, à l'article 268, il y lieu d'écrire "sauf en cas de demande du ministre ou de son délégué" au lieu de "sauf en cas de demande de la DGM".

#### Article 274

81. Selon le fonctionnaire délégué, il convient également de prévoir une mesure transitoire à l'égard des personnes déjà agréées en vertu de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation ou de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, dans le cadre des règles gouvernant la fabrication, la distribution en gros et la pharmacovigilance. Il s'agit que leur agrément soit maintenu.

#### Article 275

82. La période transitoire prévue à l'article 275 est basée sur le délai visé à l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2004/24/CE. Or ce délai court pendant sept ans après l'entrée en vigueur de la directive (le 30 avril 2004). A l'article 275, il y a par conséquent lieu d'écrire "au plus tard le 30 avril 2011" au lieu de "au plus tard dans les 7 années après l'entrée en vigueur du présent arrêté".

#### Annexe II

83. Le titre premier, deuxième partie, de l'annexe II doit être complété par l'équivalent du titre premier, deuxième partie, D, de l'annexe I de la directive 2001/82/CE ("Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales").

84. Une phrase figurant dans le titre premier, troisième partie, A, chapitre premier, 3, 3.1, dernier alinéa, de l'annexe II ("Pour la détermination de la toxicité par administration unique, il est interdit de prendre en considération les résultats du test de la DL 50") ne se trouve pas dans l'annexe I<sup>re</sup> de la directive 2001/82/CE. Le fonctionnaire délégué confirme que cette phrase peut être omise.

## Bijlage IV

85. Punt IX, 2, van bijlage IV is niet geheel in overeenstemming met artikel 11, lid 2, van richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik (waarvan bijlage IV de omzetting is). Vooreerst ontbreekt erin de zinsnede "met inbegrip van geneesmiddelen die uit derde landen zijn ingevoerd". Voorts dient te worden geschreven "overeenkomstig punt X" in plaats van "overeenkomstig punt IX", en dient erin te worden verwezen naar de artikelen 12, tweede lid, en 152, tweede lid, van het ontwerp in plaats van naar de artikelen 86 en 213 ervan. Artikel 12, tweede lid, van het ontwerp is immers de omzetting van artikel 20, b), van richtlijn 2001/83/EG, waarnaar in het betrokken onderdeel van richtlijn 2003/94/EG wordt verwezen; artikel 152, tweede lid, is de equivalente bepaling voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

De kamer was samengesteld uit :

de heren :

D. ALBRECHT, kamervoorzitter.

J. SMETS, B. SEUTIN, staatsraden.

H. COUSY, J. VELAERS, assessoren van de afdeling wetgeving.

Mevr. A.-M. GOOSSENS, griffier.

Het verslag werd uitgebracht door Mevr. R. THIELEMANS, eerste auditeur.

De Griffier,

A.-M. GOOSSENS,

De voorzitter,

D. ALBRECHT.

## Nota's

(1) Richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik; richtlijn 2004/28/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; richtlijn 2004/24/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

(2) Bepaalde artikelen uit het ontwerp zijn immers de uitvoering van bepalingen van de wet van 25 maart 1964 die geen uitdrukkelijke delegatiebepaling bevatten.

(3) Zo hebben in ieder geval de artikelen 135, 137, 257 en 259, die de vergoeding regelen van de leden van adviescommissies en van de interne en externe deskundigen, een rechtstreekse financiële weerslag.

(4) Zie bijvoorbeeld de artikelen 1, inleidende zin, en 141, inleidende zin.

(5) Zie bijvoorbeeld de artikelen 19, 46, § 1, 118, eerste lid, 156, tweede lid,

en 243, eerste lid.

(6) Opsommingen worden aangegeven met de vermeldingen "1<sup>o</sup>", "2<sup>o</sup>", "3<sup>o</sup>", enzovoort, en wanneer binnen een onderdeel van een opsomming een verdere opsomming voorkomt, door de vermeldingen "a)", "b)", "c)", enzovoort.

(7) Een indeling in paragrafen is niet raadzaam wanneer elke paragraaf slechts uit één lid bestaat en die indeling niet kan bijdragen tot een meer duidelijke voorstelling van het ingedeelde artikel.

(8) Het gaat overigens om een technisch voorschrift in de zin van richtlijn 98/34/EG van het Europees Parlement en de Raad van 22 juni 1998 betreffende een informatieverordening op het gebied van normen en technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij, dat bij de Europese Commissie zou dienen te worden aangemeld.

(9) De Nederlandse tekst van artikel 144, derde lid, van het ontwerp, is ook op een ander punt niet conform de Nederlandse tekst van artikel 5, lid 1, tweede alinea, van richtlijn 2001/82/EG, maar wel met de Duitse, de Engelse en Franse tekst ervan. Gelet op dit laatste de bestaande tekst, mits de toevoeging van het woord "soorten", behouden te kunnen blijven.

(10) Die laatste bepaling zou overigens een technisch voorschrift uitmaken in de zin van richtlijn 98/34/EG, dat bij de Europese Commissie zou dienen te worden aangemeld.

(11) Ook hier zou het gaan om een technisch voorschrift in de zin van richtlijn 98/34/EG.

## Annexe IV

85. Le point IX, 2, de l'annexe IV n'est pas tout à fait conforme à l'article 11, paragraphe 2, de la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (dont l'annexe IV constitue la transposition). Il y manque tout d'abord le membre de phrase "y compris pour (les médicaments) importés de pays tiers". Ensuite il y a lieu d'écrire "conformément au point X de la présente annexe" au lieu de "conformément au point IX du présent annexe" et de remplacer la référence aux articles 86 et 213 du projet par une référence aux articles 12, alinéa 2, et 152, alinéa 2, de celui-ci. L'article 12, alinéa 2, du projet transpose en effet l'article 20, b), de la directive 2001/83/CE, auquel fait référence la partie concernée de la directive 2003/94/CE; l'article 152, alinéa 2, est la disposition équivalente en ce qui concerne les médicaments à usage vétérinaire.

La chambre était composée de :

MM. :

D. ALBRECHT, président de chambre.

J. SMETS, B. SEUTIN, conseillers d'Etat.

H. COUSY, J. VELAERS, assesseurs de la section de législation.

Mme A.-M. GOOSSENS, greffier.

Le rapport a été présenté par Mme R. THIELEMANS, premier auditeur.

Le greffier,

A.-M. GOOSSENS.

Le président,

D. ALBRECHT.

## Notes

(1) Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain; directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires; directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

(2) En effet, certains articles du projet mettent en oeuvre des dispositions de la loi du 25 mars 1964 qui ne comportent pas de délégation expresse.

(3) C'est ainsi que les articles 135, 137, 257 et 259, réglant l'indemnité des membres des commissions consultatives ainsi que des experts internes et externes, ont en tout cas une incidence financière directe.

(4) Voir par exemple les articles 1<sup>er</sup>, phrase introductive, et 141, phrase introductive.

(5) Voir par exemple les articles 19, 46, § 1<sup>er</sup>, 118, alinéa 1<sup>er</sup>, 156, alinéa 2, et 243,

alinéa 1<sup>er</sup>.

(6) Les énumérations sont indiquées par les mentions "1<sup>o</sup>", "2<sup>o</sup>", "3<sup>o</sup>", etc., et lorsqu'une nouvelle énumération figure dans un élément d'une énumération, par les mentions "a)", "b)", "c)", etc.

(7) Une subdivision en paragraphes n'est pas recommandée lorsque chaque paragraphe ne comporte qu'un seul alinéa et que cette subdivision ne peut améliorer la lisibilité de l'article ainsi divisé.

(8) Il s'agit d'ailleurs d'une réglementation technique au sens de la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, qui devrait être communiquée à la Commission européenne.

(9) Le texte néerlandais de l'article 144, alinéa 3, du projet n'est pas non plus conforme sur un autre point au texte néerlandais de l'article 5, paragraphe 1<sup>er</sup>, alinéa 2, de la directive 2001/82/CE, mais bien au texte allemand, anglais et français. Dès lors, le texte existant paraît pouvoir être maintenu à condition de le compléter par le mot "soorten".

(10) Au demeurant, cette dernière disposition serait une réglementation technique au sens de la directive 98/34/CE qu'il y aurait lieu de notifier à la Commission européenne.

(11) En l'occurrence, il s'agirait également d'une réglementation technique au sens de la directive 98/34/CE.



**14 DECEMBER 2006. — Koninklijk besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik**

ALBERT II, Koning der Belgen,

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

Gelet op de Grondwet, inzonderheid op artikel 108;

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, vervangen bij de wet van 1 mei 2006, artikel 6*bis*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 6*ter*, § 1, ingevoegd bij de wet van 21 juni 1983 en gewijzigd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 6*quater*, § 1 en § 2, 3<sup>o</sup>), 6<sup>o</sup>) en 7<sup>o</sup>), opgeheven bij de wet van 10 augustus 2001 en hersteld bij de wet van 1 mei 2006, artikel 6*septies*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 7, vervangen bij de wet van 1 mei 2006, artikel 8, vervangen bij de wet van 1 mei 2006, artikel 8*bis*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*bis*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*ter*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*quinqüies*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*sexies*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006, artikel 12*septies*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006 en artikel 14*ter*, ingevoegd bij de wet van 1 mei 2006;

Gelet op de wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving, inzonderheid op artikel 50;

Gelet op het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten;

Gelet op het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 december 1960, 10 februari 1961, 12 juni 1962, 20 november 1962, 5 juni 1964, 26 augustus 1964, 21 februari 1967, 16 oktober 1967, 12 december 1969, 18 december 1970, 21 februari 1977, 12 december 1977, 13 januari 1983, 1 augustus 1985, 29 januari 1987, 27 juni 1988, vernietigd bij arrest van de Raad van State van 5 maart 1992, 14 augustus 1989, 20 december 1989, 12 juni 1991, 31 december 1992, gedeeltelijk vernietigd bij arrest van de Raad van State van 26 april 1996, 7 augustus 1995, 15 juli 1997, 3 mei 1999, 29 juni 1999, 17 augustus 1999, 5 september 2001, 8 november 2001, 27 februari 2003, 2 juli 2003, 4 maart 2004 en 30 juni 2004;

Gelet op het koninklijk besluit van 19 mei 1964 betreffende de aanduiding van de wetenschappelijke autoriteiten bedoeld in de artikelen 6 en 7 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 1974;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 5 augustus 1985, 27 januari 1986, 16 april 1987, 6 juli 1987, 21 september 1987, 30 september 1987, 6 april 1988, 27 juni 1988, 17 maart 1989, 16 februari 1990, 21 mei 1991, 23 september 1991, 14 november 1991, 27 november 1992, 31 december 1992, 1 februari 1996, 19 april 1996, 13 december 1996, 21 oktober 1997, 19 augustus 1998, 23 juni 1999, 16 november 1999, 20 juli 2000, 12 maart 2002, 19 juni 2002, 22 augustus 2002, 4 maart 2004, 2 februari 2005 en 2 maart 2005;

Gelet op het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 juli 1987, 25 september 1992, 20 oktober 1994 en 7 november 2000;

Gelet op het koninklijk besluit van 29 november 1995 houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen bestemd voor voedselproducerende dieren en die bepaalde farmacologisch werkzame substanties bevatten, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 24 augustus 2001;

Gelet op het koninklijk besluit van 29 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor het voorschrijven van geneesmiddelen door de dierenarts;

Gelet op het koninklijk besluit van 29 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de aflevering van diergeneesmiddelen;

Gelet op het koninklijk besluit van 29 juni 1999 dat de voorwaarden en de modaliteiten van de invoer en van het in bezit hebben van bepaalde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik reglementeert, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 10 augustus 2005 en 2 juli 2006;

Gelet op het ministerieel besluit van 15 februari 1983 betreffende de controle en de wijze van distributie van bepaalde geneesmiddelen, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 11 juli 2003 en het ministerieel besluit van 19 februari 2006;

Gelet op het ministerieel besluit van 17 oktober 1995 tot uitvoering van artikel 20, 12<sup>o</sup>, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen;

Gelet op de Richtlijn 2004/24/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

**14 DECEMBRE 2006. — Arrêté royal relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire**

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la Constitution, notamment l'article 108;

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, remplacé par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 6*bis*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 6*ter*, § 1<sup>er</sup>, inséré par la loi du 21 juin 1983 et modifié par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 6*quater*, § 1<sup>er</sup> et § 2, 3<sup>o</sup>), 6<sup>o</sup>) et 7<sup>o</sup>), abrogés par la loi du 10 août 2001 et rétablis par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 6*septies*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 7, remplacé par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 8, remplacé par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 8*bis*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 12*bis*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 12*ter*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 12*quinqüies*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 12*sexies*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006, l'article 12*septies*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 et l'article 14*ter*, inséré par la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006;

Vu la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique, notamment l'article 50;

Vu l'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes;

Vu l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, modifié par les arrêtés royaux des 6 décembre 1960, 10 février 1961, 12 juin 1962, 20 novembre 1962, 5 juin 1964, 26 août 1964, 21 février 1967, 16 octobre 1967, 12 décembre 1969, 18 décembre 1970, 21 février 1977, 12 décembre 1977, 13 janvier 1983, 1<sup>er</sup> août 1985, 29 janvier 1987, 27 juin 1988, annulé par l'arrêt du Conseil d'Etat du 5 mars 1992, 14 août 1989, 20 décembre 1989, 12 juin 1991, 31 décembre 1992, annulé partiellement par l'arrêt du Conseil d'Etat du 26 avril 1996, 7 août 1995, 15 juillet 1997, 3 mai 1999, 29 juin 1999, 17 août 1999, 5 septembre 2001, 8 novembre 2001, 27 février 2003, 2 juillet 2003, 4 mars 2004 et 30 juin 2004;

Vu l'arrêté royal du 19 mai 1964 relatif à la désignation des autorités scientifiques visées aux articles 6 et 7 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 1974;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, modifié par les arrêtés royaux des 5 août 1985, 27 janvier 1986, 16 avril 1987, 6 juillet 1987, 21 septembre 1987, 30 septembre 1987, 6 avril 1988, 27 juin 1988, 17 mars 1989, 16 février 1990, 21 mai 1991, 23 septembre 1991, 14 novembre 1991, 27 novembre 1992, 31 décembre 1992, 1<sup>er</sup> février 1996, 19 avril 1996, 13 décembre 1996, 21 octobre 1997, 19 août 1998, 23 juin 1999, 16 novembre 1999, 20 juillet 2000, 12 mars 2002, 19 juin 2002, 22 août 2002, 4 mars 2004, 2 février 2005 et 2 mars 2005;

Vu l'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires, modifié par les arrêtés royaux des 6 juillet 1987, 25 septembre 1992, 20 octobre 1994 et 7 novembre 2000;

Vu l'arrêté royal du 29 novembre 1995 portant interdiction de la délivrance de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments et contenant certaines substances pharmacologiquement actives, modifié par l'arrêté royal du 24 août 2001;

Vu l'arrêté royal du 29 juin 1999 fixant les conditions de la prescription de médicaments par le médecin vétérinaire;

Vu l'arrêté royal du 29 juin 1999 fixant les conditions de la délivrance de médicaments vétérinaires;

Vu l'arrêté royal du 29 juin 1999 déterminant les conditions et modalités d'importation et de détention de certains médicaments à usage vétérinaire, modifié par les arrêtés royaux des 10 août 2005 et 2 juillet 2006;

Vu l'arrêté ministériel du 15 février 1983 relatif au contrôle et au mode de distribution de certains médicaments, modifié par l'arrêté royal du 11 juillet 2003 et l'arrêté ministériel du 19 février 2006;

Vu l'arrêté ministériel du 17 octobre 1995 portant exécution de l'article 20, 12<sup>o</sup> de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation;

Vu la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain;

Gelet op de Richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

Gelet op de Richtlijn 2004/28/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik;

Gelet op de Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik;

Gelet op het advies van de Inspectie van Financiën, gegeven op 12 mei 2006;

Gelet op het advies nr. 40.828/3 van de Raad van State, gegeven op 19 september 2006, in toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 1°, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

## DEEL I. — GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK

### TITEL I. — Algemene bepalingen

#### HOOFDSTUK I. — Toepassingsgebied

**Artikel 1.** § 1. Dit Deel is van toepassing op geneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna « geneesmiddelen » genoemd voor de toepassing van dit Deel, bestemd om in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd.

§ 2. Onverminderd § 1 van dit artikel en artikel 6<sup>quater</sup>, § 3, 4°), van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hierna de « wet op de geneesmiddelen » genoemd, zijn de bepalingen van Titel VI van dit Deel van toepassing op uitsluitend voor uitvoer bestemde geneesmiddelen en op tussenproducten.

§ 3. Titel II van dit Deel is niet van toepassing op de geneesmiddelen bedoeld in artikel 6<sup>quater</sup>, §§ 1 en 3, van de wet op de geneesmiddelen.

#### HOOFDSTUK II. — Definities

**Art. 2.** Naast de definities bedoeld in de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, wordt voor de toepassing van dit besluit verstaan onder :

1) Vergunning voor het in de handel brengen of VHB :

het officiële document dat door de Minister of zijn afgevaardigde, of door de Europese Commissie wordt uitgevaardigd teneinde een geneesmiddel in de handel te kunnen brengen, nadat er een beoordeling over de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit ervan heeft plaatsgevonden zoals bedoeld in artikel 6, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen en conform de bepalingen van Titel II van dit Deel;

2) Registratie :

het officiële document dat door de Minister of zijn afgevaardigde, of door de Europese Commissie wordt uitgevaardigd na een vereenvoudigde registratieprocedure, waaraan homeopathische geneesmiddelen en traditionele kruidengeneesmiddelen worden onderworpen zoals bedoeld in artikel 6, § 1, vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen en conform de bepalingen van Titel II, Hoofdstuk VI, Afdelingen I en II van dit Deel;

3) Immunologisch geneesmiddel :

elk geneesmiddel bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen :

a) de vaccins, toxinen of serums omvattend met name :

i) de stoffen die worden gebruikt om een actieve immuniteit teweeg te brengen zoals het cholera-vaccin, het B.C.G.-vaccin, de vaccins tegen poliomyelitis en pokken;

ii) de stoffen die worden gebruikt om immuniteit vast te stellen; deze stoffen omvatten met name tuberculine en PPD-tuberculine, de Schick- en Dick-toxinen, brucelline;

iii) de stoffen die worden gebruikt om een passieve immuniteit teweeg te brengen zoals het difterie-antitoxine, de globulinen tegen pokken en tegen lymfocytosis;

b) de allergene producten, zijnde elk geneesmiddel, bestemd om een specifieke en verworven wijziging in de immunologische reactie op een allergie veroorzakend agens vast te stellen of teweeg te brengen;

Vu la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain;

Vu la Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires;

Vu la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain;

Vu l'avis de l'Inspection des Finances, donné le 12 mai 2006;

Vu l'avis n° 40.828/3 du Conseil d'Etat, donné le 19 septembre 2006, en application de l'article 84, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, 1°, des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

## 1<sup>re</sup> PARTIE. — MÉDICAMENTS A USAGE HUMAIN

### TITRE I<sup>er</sup>. — Dispositions générales

#### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Champ d'application

**Article 1<sup>er</sup>.** § 1<sup>er</sup>. La présente Partie s'applique aux médicaments à usage humain, ci-après dénommés « médicaments » pour l'application de la présente Partie, destinés à être mis sur le marché et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

§ 2. Sans préjudice du § 1<sup>er</sup> du présent article et de l'article 6<sup>quater</sup>, § 3, 4°), de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, ci-après dénommée la « loi sur les médicaments », les dispositions du Titre VI de la présente Partie s'appliquent aux médicaments exclusivement destinés à l'exportation et aux produits intermédiaires.

§ 3. Le Titre II de la présente Partie ne s'applique pas aux médicaments visés à l'article 6<sup>quater</sup>, §§ 1<sup>er</sup> et 3, de la loi sur les médicaments.

#### CHAPITRE II. — Définitions

**Art. 2.** Outre les définitions visées dans la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, aux fins du présent arrêté, on entend par :

1) Autorisation de mise sur le marché ou AMM :

le document officiel, émis par le Ministre ou par son délégué, ou par la Commission européenne, qui permet de mettre un médicament sur le marché après l'évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, et conforme aux dispositions du Titre II de la présente Partie;

2) Enregistrement :

le document officiel, émis par le Ministre ou par son délégué, ou par la Commission européenne, après une procédure d'enregistrement simplifiée à laquelle sont soumis les médicaments homéopathiques et les médicaments traditionnels à base de plantes, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 5, de la loi sur les médicaments, et conforme aux dispositions du Titre II, Chapitre VI, Sections I<sup>re</sup> et II de la présente Partie;

3) Médicament immunologique :

tout médicament consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes :

a) les vaccins, toxines ou sérums recouvrant notamment :

i) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélique et le vaccin antivariolique;

ii) les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité, comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline;

iii) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique et la globuline antilymphocytaire;

b) les produits allergènes étant tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant;

## 4) Radiofarmaceuticum :

elk geneesmiddel dat, wanneer het gebruiksklaar is, een of meer radionucliden (radioactieve isotopen) bevat, welke daarin voor medische doeleinden is/ zijn geïncorporeerd;

## 5) Radionuclidegenerator :

elk systeem dat een gebonden ouder-radionuclide bevat waaruit een dochter-radionuclide ontstaat, verkregen door elutie of enige andere methode en die in een radiofarmaceuticum wordt gebruikt;

## 6) Kit :

elk preparaat dat moet worden gereconstrueerd of gecombineerd met radionucliden in het uiteindelijke radiofarmaceuticum, doorgaans vóór de toediening ervan;

## 7) Radionuclideuitgangsstof :

elke andere radionuclide voor het radioactief labelen van een andere substantie, vóór de toediening ervan;

## 8) Uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereid geneesmiddel :

geneesmiddel op basis van bloedbestanddelen die door openbare en particuliere bedrijven op industriële wijze worden bereid; tot dit geneesmiddel behoren inzonderheid albumine, stollingsfactoren en immoglobulinen van menselijke oorsprong;

## 9) Periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag :

het periodieke verslag met de in artikel 70 van Titel V van dit Deel vermelde gegevens;

## 10) Veiligheidsonderzoek na verlening van de vergunning :

een farmaco-epidemiologisch onderzoek of een klinische proef die overeenkomstig de voorwaarden van de VHB wordt uitgevoerd teneinde een gevaar voor de veiligheid in verband met een vergund geneesmiddel te specificeren of te kwantificeren;

## 11) Weesgeneesmiddel :

elk geneesmiddel dat als zodanig werd aangeduid door de Europese Commissie overeenkomstig Verordening (EG) Nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen;

12) Geneesmiddelen die niet bestemd zijn om rechtstreeks aan de patiënt te worden afgeleverd :

elk geneesmiddel bedoeld in artikel 6septies, zevende lid, van de wet op de geneesmiddelen dat omwille van zijn aard of omvang niet in zijn oorspronkelijke verpakking of vorm kan afgeleverd worden aan een patiënt. Dit kunnen onder meer zijn :

— de eenheidsverpakkingen, zijnde de geschikte verpakking van een bepaalde hoeveelheid van een bepaald geneesmiddel in een eenheidsrecipiënt, bestemd voor toediening in één keer aan de patiënt;

— de geprefabriceerde geneesmiddelen, zijnde ieder op voorhand bereid geneesmiddel dat bestemd is om in kleinere hoeveelheden afgeleverd te worden;

— de geneesmiddelen op voorschrift bedoeld in artikel 6, § 1bis, vierde streepje, van de wet op de geneesmiddelen, die voor bepaalde groepen specialisten zijn gereserveerd en/of waarvan de aflevering aan de ziekenhuisapotheker wordt voorbehouden, inzonderheid :

— bepaalde anti-tumorale geneesmiddelen;

— geneesmiddelen gebruikt in anesthesie;

— contrastproducten ( onder andere, de isotopen );

— bepaalde geneesmiddelen bestemd om op intraveneuze wijze te worden geïnjecteerd, zoals bepaalde antibiotica, bepaalde analgica, bepaalde antimycotica, de erythroïdines,....;

— de perfusievloeistoffen;

13) Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten of FAGG :

de instelling van openbaar nut bedoeld in de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten bevoegd voor de toepassing van dit besluit;

## 4) Médicament radiopharmaceutique :

tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs radionucléides (isotopes radioactifs), incorporés à des fins médicales;

## 5) Générateur de radionucléides :

tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique;

## 6) Trousse :

toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament radiopharmaceutique final, généralement avant son administration;

## 7) Précurseur de radionucléides :

tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration;

## 8) Médicament dérivé du sang ou du plasma humains :

médicament à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés; ce médicament comprend notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine;

## 9) Rapports périodiques actualisés de sécurité :

les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 70 du Titre V de la présente Partie;

## 10) Etude de sécurité post-autorisation :

une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux termes de l'AMM, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque de sécurité relatif à un médicament autorisé;

## 11) Médicament orphelin :

tout médicament désigné comme tel par la Commission européenne en application du Règlement (CE) N° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins;

## 12) Médicaments non destinés à être délivrés directement au patient :

tout médicament visé à l'article 6septies, alinéa 7, de la loi sur les médicaments, qui ne peut être délivré à un patient dans son emballage original ou sous sa forme originale à cause de sa nature ou de sa taille. Cela comprend entre autres :

— les présentations unitaires, c'est-à-dire le conditionnement approprié d'une certaine quantité de médicament dans un récipient unidose, destinée à être administrée en une seule fois au patient;

— les médicaments préfabriqués, c'est-à-dire tout médicament préparé à l'avance destiné à être délivré en plus petites quantités;

— les médicaments sur prescription dite « restreinte » visés à l'article 6, § 1<sup>er</sup>bis, quatrième tiret, de la loi sur les médicaments, réservés à certains groupes de spécialistes et/ou dont la délivrance est réservée aux pharmaciens d'hôpital, notamment :

— certains médicaments antitumoraux;

— les médicaments utilisés en anesthésie;

— les produits de contraste ( entre autres les isotopes );

— certains médicaments destinés à être injectés par voie intraveineuse, tels que certains antibiotiques, certains analgiques, certains antimycotiques, les erythroïdines, ...;

— les liquides de perfusion;

13) Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ou AFMPS :

l'organisme d'intérêt public visé dans la loi du 20 juillet 2006 portant création de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé compétent pour l'application du présent arrêté;



## 14) Coördinatiegroep :

de krachtens artikel 27 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik opgerichte groep die als taak heeft om alle vraagstukken in verband met het verlenen van een VHB voor een geneesmiddel in twee of meer lidstaten overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de gedecentraliseerde procedure bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen en in Hoofdstuk III, Titel II, van dit Deel te onderzoeken. Het secretariaat van deze coördinatiegroep berust bij het Europees Bureau;

## 15) Wijziging van de voorwaarden van een VHB :

een wijziging zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quater</sup>, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen in de inhoud van de in het artikel 5 van Titel II van dit Deel en, indien van toepassing, de in de artikelen 40, 45, 51 en 52 van Titel II van dit Deel bedoelde documenten;

## 16) Kleine wijziging van type IA of type IB :

een in bijlage I van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik opgenomen wijziging die aan de daarin vermelde voorwaarden voldoet en die eveneens van toepassing is op VHB's die niet overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de decentrale procedure werden verleend;

## 17) Ingrijpende wijziging van type II :

een wijziging die niet als een kleine wijziging of als een uitbreiding van de VHB, bedoeld in bijlage II van bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 kan beschouwd worden en die eveneens van toepassing is op VHB's die niet overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de decentrale procedure werden verleend;

## 18) Mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid :

het risico zoals omschreven in de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie;

19) Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna CHMP genoemd :

het betrokken Europees Comité bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen, opgericht binnen het Europees Bureau en voorzien in artikel 56, § 1, a) van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau;

20) Comité voor geneesmiddelen op basis van planten, hierna HMPC genoemd :

het betrokken Europees Comité bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen, opgericht krachtens artikel 16 nonies van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG binnen het Europees Bureau en voorzien in artikel 56, § 1, d), van bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004;

## 21) Permanent Comité :

het Comité ingesteld door artikel 121 van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG;

## 22) Publiek beoordelingsrapport :

het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quinquies</sup>, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen, met weglating van alle vertrouwelijke commerciële informatie.

HOOFDSTUK III. — *Administratieve bepalingen*

**Art. 3.** De administrateur-generaal van het FAGG wordt voor de toepassing van dit besluit aangeduid als afgevaardigde van de Minister zoals bedoeld in de artikelen 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 1, 6<sup>septies</sup>, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> en 19<sup>ter</sup> van de wet op de geneesmiddelen. De Minister kan tevens andere personeelsleden van het FAGG aanduiden als afgevaardigde, met vermelding van de grens van de hen gedelegeerde bevoegdheden.

TITEL II. — *Het in de handel brengen*HOOFDSTUK I. — *Vergunning voor het in de handel brengen*

**Art. 4.** § 1. Een geneesmiddel mag slechts in de handel worden gebracht wanneer daarvoor een VHB is verleend overeenkomstig artikel 6 of 6<sup>bis</sup> van de wet op de geneesmiddelen.

## 14) Groupe de coordination :

le groupe institué en vertu de l'article 27 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en vue d'examiner toute question relative à l'octroi d'une AMM pour un médicament dans deux Etats membres ou plus, selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée visées à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et au Chapitre III, Titre II de la présente Partie. L'Agence européenne assure le secrétariat du groupe de coordination;

## 15) Modification des termes d'une AMM :

une modification, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>quater</sup>, alinéa 6, de la loi sur les médicaments, du contenu des documents visés à l'article 5 du Titre II de la présente Partie, et aux articles 40, 45, 51 et 52 du Titre II de la présente Partie si ceux-ci sont d'application;

## 16) Modification d'importance mineure de type IA ou IB :

une modification figurant à l'annexe I<sup>re</sup> du Règlement (CE) N° 1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, qui remplit les conditions qui y sont établies et qui est également applicable aux AMM qui n'ont pas été octroyées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée;

## 17) Modification d'importance majeure de type II :

une modification qui ne peut être considérée comme une modification d'importance mineure ou comme une extension de l'AMM, figurant à l'annexe II du Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné, et qui est également applicable aux AMM qui n'ont pas été octroyées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée;

## 18) Risque potentiel grave pour la santé publique :

le risque décrit dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible;

19) Comité pour les médicaments à usage humain, ci-après dénommé CHMP :

le Comité européen concerné visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, institué au sein de l'Agence européenne et prévu à l'article 56, § 1<sup>er</sup>, a) du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments;

20) Comité pour les médicaments à base de plantes, ci-après dénommé HMPC :

le Comité européen concerné visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, institué au sein de l'Agence européenne en vertu de l'article 16 nonies de la Directive 2001/83/CE susmentionnée et prévu à l'article 56, § 1<sup>er</sup>, d), du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné;

## 21) Comité permanent :

le Comité institué par l'article 121 de la Directive 2001/83/CE susmentionnée;

## 22) Rapport public d'évaluation :

le rapport d'évaluation visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéa 2, de la loi sur les médicaments, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale.

CHAPITRE III — *Dispositions administratives*

**Art. 3.** Pour l'application du présent arrêté, l'administrateur général de l'AFMPS est désigné comme le délégué du Ministre tel que visé aux articles 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 6<sup>septies</sup>, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> et 19<sup>ter</sup> de la loi sur les médicaments. Le Ministre peut également désigner comme délégué d'autres membres du personnel de l'AFMPS, tout en indiquant la limite des compétences qui leur sont déléguées.

TITRE II. — *Mise sur le marché*CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Autorisation de mise sur le marché*

**Art. 4.** § 1<sup>er</sup>. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché sans qu'une AMM n'ait été octroyée conformément à l'article 6 ou 6<sup>bis</sup> de la loi sur les médicaments.

Behoudens in het geval van VHB's verleend door de Europese Commissie, en behoudens toepassing van de procedure voorzien in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen, neemt de Minister of zijn afgevaardigde zijn beslissing, na advies van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, van Titel X van dit Deel.

Wanneer voor een geneesmiddel oorspronkelijk een VHB overeenkomstig het eerste lid is verleend, wordt voor bijkomende concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en aandieningsvormen ervan, alsmede voor iedere wijziging en uitbreiding eveneens een VHB overeenkomstig het eerste lid verleend of worden deze toegelaten overeenkomstig Hoofdstuk IV van deze Titel van dit Deel op grond van de oorspronkelijke VHB. Al deze VHB's worden geacht deel uit te maken van dezelfde vergunning, onder meer voor de toepassing van artikel 6bis, § 1, van de wet op de geneesmiddelen.

§ 2. De in § 1 vermelde vergunning is eveneens vereist voor generatoren van radionucliden, kits, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica van radionucliden en industrieel bereide radiofarmaceutica.

**Art. 5. § 1.** Ter verkrijging van een VHB van een geneesmiddel, waarvoor geen aanvraag is ingediend volgens een bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004 ingestelde procedure, moet een aanvraag worden ingediend bij het FAGG. De Minister kan de vorm vastleggen volgens dewelke de aanvraag moet ingediend worden.

Indien tijdens de procedure bedoeld in de artikelen 9 en 10 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel blijkt dat de aanvraag een geneesmiddel betreft waarvoor de Europese Gemeenschap een VHB moet verlenen zoals bedoeld in de bijlage bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004, wordt de aanvraag onontvankelijk verklaard. De aanvrager wordt hiervan in kennis gesteld.

§ 2. Het dossier voor de aanvraag van een VHB moet alle administratieve gegevens en alle wetenschappelijke documentatie bevatten waarmee de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel kan worden aangetoond. Bij de aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd gepresenteerd op de door het FAGG opgestelde formulieren overeenkomstig bijlage I :

1) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de aanvrager, en indien dit niet één en dezelfde persoon is, van de fabrikant én van de tussenkomende partijen in het fabricageproces van het eindproduct, alsmede de vermelding van de fabricagestadia waarin deze tussenkomen en van de plaats van de verrichtingen;

2) de naam van het geneesmiddel;

3) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle substanties van het geneesmiddel, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) van het geneesmiddel, wanneer deze bestaat, of van de chemische naam;

4) de evaluatie van de risico's die het geneesmiddel eventueel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen moeten worden onderzocht en per geval moeten bijzondere maatregelen worden overwogen om deze gevolgen te beperken;

5) de beschrijving van de fabricagewijze;

6) de therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;

7) de dosering, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en vermoedelijke houdbaarheidsstermijn;

8) de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening ervan aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten ervan moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden;

9) de beschrijving van de door de fabrikant en door de tussenkomende partijen in het fabricageproces toegepaste controlemethoden;

10) onverminderd de toepassing van artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen, de testresultaten van :

— de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven,

— de preklinische (toxicologische en farmacologische) proeven,

— de klinische proeven;

11) een uitvoerige beschrijving van het systeem van geneesmiddelenbewaking en, indien van toepassing, van het risicobeheerprogramma dat de aanvrager zal instellen;

Excepté dans les cas où une AMM est octroyée par la Commission européenne, et sous réserve de l'application de la procédure prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué prend sa décision après avis de la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, du Titre X de la présente Partie.

Lorsqu'un médicament a obtenu une première AMM conformément à l'alinéa 1<sup>er</sup>, tout dosage, forme pharmaceutique, mode d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une AMM conformément à l'alinéa 1<sup>er</sup> ou être autorisés conformément au Chapitre IV du présent Titre de la présente Partie sur base de l'AMM initiale. Toutes ces AMM sont considérées comme faisant partie de la même autorisation, notamment aux fins de l'application de l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

§ 2. L'autorisation mentionnée au § 1<sup>er</sup> est également requise pour les générateurs de radionucléides, les trousseaux et les produits radiopharmaceutiques précurseurs de radionucléides, ainsi que pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés de façon industrielle.

**Art. 5. § 1<sup>er</sup>.** En vue de l'octroi d'une AMM d'un médicament, pour lequel aucune demande n'a été introduite selon une procédure instituée par le Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, une demande doit être introduite auprès de l'AFMPS. Le Ministre peut fixer la forme selon laquelle la demande doit être introduite.

S'il apparaît, lors de la procédure visée aux articles 9 et 10 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie, que la demande concerne un médicament devant être autorisé par la Communauté européenne tel que visé dans l'annexe du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, la demande est déclarée irrecevable. Cette décision est notifiée au demandeur.

§ 2. Le dossier de demande d'AMM doit comprendre toutes les informations administratives et toute la documentation scientifique nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. A la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés sur les formulaires établis par l'AFMPS conformément à l'annexe I<sup>re</sup> :

1) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, s'il ne s'agit pas de la même personne, du fabricant et des intervenants dans le processus de fabrication du produit fini, ainsi que l'indication des étapes de fabrication dans lesquelles ils interviennent et l'indication du lieu où elles se déroulent;

2) le nom du médicament;

3) la composition qualitative et quantitative de toutes les substances du médicament, comprenant la mention de la dénomination commune internationale (DCI) du médicament recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé lorsqu'elle existe, ou sa dénomination chimique;

4) l'évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;

5) la description du mode de fabrication;

6) les indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;

7) les posologies, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité;

8) les explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement;

9) la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et par les intervenants dans le processus de fabrication;

10) sans préjudice de l'application de l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments, les résultats des essais :

— pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

— précliniques (toxicologiques et pharmacologiques),

— cliniques;

11) une description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, du programme de gestion des risques que le demandeur mettra en place;

12) een verklaring dat de klinische proeven die buiten de Europese Unie zijn uitgevoerd, voldoen aan de ethische vereisten 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;

13) een ontwerp van samenvatting van de kenmerken van het product, hierna SKP genoemd, overeenkomstig artikel 7, een model van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van het geneesmiddel waarop de in de artikelen 53 en 54 van Titel III van dit Deel bedoelde gegevens zijn vermeld, alsook de bijsluiters overeenkomstig artikel 55 van Titel III van dit Deel;

14) de volgende documentatie :

— als de fabrikant en de tussenkomende partijen in het fabricageproces gevestigd zijn in een Lidstaat : een document waaruit blijkt dat hen in hun land vergunning is verleend om de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel te vervaardigen;

— als de fabrikant en de in het fabricageproces ingeschakelde tussenkomende partijen in een land gevestigd zijn dat geen lidstaat is, maar dat een wederzijds erkenningsakkoord heeft gesloten met de Europese Gemeenschap op het domein van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen : een attest of gelijkwaardig document van de nationaal bevoegde instantie dat vaststelt dat ze een vergunning hebben bekomen voor de fabricage van de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel en dat waarborgt dat de fabricage van het betrokken geneesmiddel gebeurt conform de in het Gemeenschapsrecht neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen;

— in de andere gevallen : een verklaring van een bevoegde inspectiedienst van een Lidstaat, dat vaststelt dat een vergunning werd verleend voor de fabricage van de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel en dat waarborgt dat de fabricage van het betrokken geneesmiddel gebeurt conform de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen (GMP-verklaring);

15) een kopie van elke, in een andere lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel verkregen VHB, alsmede een lijst van de Lidstaten waar een overeenkomstig bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG ingediende aanvraag voor een VHB in behandeling is; een kopie van de SKP voorgesteld door de aanvrager overeenkomstig artikel 7 of van de SKP goedgekeurd door de bevoegde instantie van die lidstaat overeenkomstig artikel 21 van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG; een kopie van de bijsluiters voorgesteld door de aanvrager overeenkomstig artikel 55 van Titel III van dit Deel of van de bijsluiters goedgekeurd door de bevoegde instantie van die Lidstaat overeenkomstig artikel 61 van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG; bijzonderheden omtrent elk, in de Gemeenschap of in een derde land genomen besluit waarbij een VHB wordt geweigerd en de redenen van deze besluiten;

16) het bewijs dat de aanvrager beschikt over een gekwalificeerd persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking zoals bedoeld in artikel 68 van Titel V van dit Deel, en over de noodzakelijke middelen om elke vermoedelijke bijwerking die zich in de Gemeenschap of een derde land voordoet, te melden.

Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt.

De gegevens en bescheiden over de resultaten van de in het eerste lid, punt 10), bedoelde farmaceutische, preklinische en klinische proeven moeten vergezeld gaan van uitvoerige en kritische samenvattingen die zijn opgesteld overeenkomstig artikel 8.

**Art. 6.** Voor wat betreft het in het artikel 5, § 2, eerste lid, punt 13), bedoelde ontwerp van bijsluiter, dient aangetoond te worden dat de vereisten van artikel 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, vierde lid, van de wet op de geneesmiddelen werden gerespecteerd en dit overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

Voor wat betreft het in artikel 5, § 2, eerste lid, punt 13), bedoelde model van buitenverpakking, of bij gebreke daarvan primaire verpakking, dient aangetoond te worden dat de vereisten van artikel 6 *septies*, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen werden gerespecteerd en dit overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

12) une déclaration attestant que les essais cliniques effectués en dehors de l'Union européenne répondent aux exigences éthiques 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;

13) un projet de résumé des caractéristiques du produit, ci-après dénommé RCP, conformément à l'article 7, une maquette de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament comportant les mentions prévues aux articles 53 et 54 du Titre III de la présente Partie, ainsi que la notice conformément à l'article 55 du Titre III de la présente Partie;

14) la documentation suivante :

— si le fabricant et les intervenants dans le processus de fabrication sont établis dans un Etat membre : un document duquel il ressort que le fabricant et les intervenants dans le processus de fabrication sont autorisés dans leur pays à produire la forme pharmaceutique du médicament concerné;

— si le fabricant et les intervenants impliqués dans le processus de fabrication sont établis dans un pays qui n'est pas un Etat membre mais qui a conclu un accord de reconnaissance mutuelle avec la Communauté européenne relatif aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments : une attestation ou un document équivalent de l'autorité nationale compétente établissant qu'ils sont autorisés à fabriquer la forme pharmaceutique du médicament concerné et certifiant que la fabrication du médicament concerné est réalisée conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire;

— dans les autres cas : une déclaration d'un service d'inspection compétent d'un Etat membre, établissant qu'une autorisation de fabriquer la forme pharmaceutique du médicament concerné a été octroyée et certifiant que la fabrication du médicament concerné est réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé (déclaration GMP);

15) une copie de toute AMM obtenue pour le médicament dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers, avec la liste des Etats membres où la demande d'AMM introduite conformément à la Directive 2001/83/CE susmentionnée est à l'examen; une copie du RCP proposé par le demandeur en vertu de l'article 7 ou approuvé par l'autorité compétente de cet Etat membre en vertu de l'article 21 de la Directive 2001/83/CE susmentionnée; une copie de la notice proposée par le demandeur conformément à l'article 55 du Titre III de la présente Partie ou approuvée par l'autorité compétente de cet Etat membre conformément à l'article 61 de la Directive 2001/83/CE susmentionnée; les détails de toute décision de refus d'AMM, prise dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;

16) la preuve que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance telle que visée à l'article 68 du Titre V de la présente Partie, et des moyens nécessaires pour notifier tout effet indésirable présumé se produisant soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers.

Ces informations doivent être mises à jour régulièrement.

Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, point 10), doivent être accompagnés de résumés détaillés et critiques établis conformément à l'article 8.

**Art. 6.** En ce qui concerne le projet de notice visé à l'article 5, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, point 13), il doit être démontré que les exigences de l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéa 4, de la loi sur les médicaments ont été respectées, et ce conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

En ce qui concerne le modèle d'emballage extérieur, ou à défaut, de conditionnement primaire, visé à l'article 5, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, point 13), il doit être démontré que les exigences de l'article 6 *septies*, alinéa 6, de la loi sur les médicaments ont été respectées, et ce conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.



**Art. 7.** De SKP bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens :

- 1) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm;
- 2) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties en bestanddelen van de excipiënten, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de chemische benamingen moeten worden gebruikt;
- 3) de farmaceutische vorm;
- 4) de klinische gegevens :
  - 4.1. de therapeutische indicaties;
  - 4.2. de posologie en wijze van toediening voor volwassenen en, voorzover noodzakelijk, voor kinderen;
  - 4.3. de contra-indicaties;
  - 4.4. een speciale waarschuwing en de voorzorgsmaatregelen bij gebruik en, indien het een immunologisch geneesmiddel betreft, de speciale voorzorgsmaatregelen die moeten worden getroffen door degenen die met immunologische geneesmiddelen omgaan en door degenen die deze aan patiënten toedienen, alsmede de voorzorgsmaatregelen die eventueel door de patiënt moeten worden getroffen;
  - 4.5. de interacties met andere geneesmiddelen en andere interacties;
  - 4.6. het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie;
  - 4.7. de invloed op de bekwaamheid om een voertuig te besturen en machines te gebruiken;
  - 4.8. de bijwerkingen (frequentie en ernst);
  - 4.9. de overdosering (symptomen, spoedbehandeling, tegengiften);
- 5) de farmacologische eigenschappen :
  - 5.1. de farmacodynamische eigenschappen;
  - 5.2. de farmacokinetische eigenschappen;
  - 5.3. de preklinische gegevens over de veiligheid;
- 6) de farmaceutische gegevens :
  - 6.1. de lijst van de excipiëntia;
  - 6.2. de voornaamste onverenigbaarheden;
  - 6.3. de houdbaarheidstermijn, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst open is;
  - 6.4. de bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag;
  - 6.5. de aard en inhoud van de primaire verpakking;
  - 6.6. de bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen of van die geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, indien van toepassing;
- 7) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB;
- 8) het(de) nummer(s) van de VHB;
- 9) de datum van de eerste VHB of van de hernieuwing van de VHB;
- 10) de datum van herziening van de tekst van de SKP;
- 11) voor radiofarmaceutica, alle nadere gegevens over de interne stralingsdosimetrie;
- 12) voor radiofarmaceutica, de bijkomende gedetailleerde voorschriften voor extempore-bereiding en de kwaliteitscontrole van deze bereiding, alsmede, indien van toepassing, de maximale opslagtijd gedurende welke elke intermediaire bereiding, zoals een elutie of het gebruiksklare farmaceuticum, voldoet aan de erop betrekking hebbende specificaties.

De verschillende rubrieken van de SKP worden ingevuld overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 8.** De aanvrager ziet erop toe dat de in artikel 5, § 2, derde lid, bedoelde uitvoerige samenvattingen worden opgesteld en ondertekend door een persoon die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, en die worden uiteengezet in een kort curriculum vitae, alvorens zij worden ingediend bij het FAGG.

**Art. 7.** Le RCP comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants :

- 1) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
- 2) la composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Les dénominations communes ou les dénominations chimiques doivent être employées;
- 3) la forme pharmaceutique;
- 4) les informations cliniques :
  - 4.1. les indications thérapeutiques;
  - 4.2. la posologie et le mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants;
  - 4.3. les contre-indications;
  - 4.4. les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi et, pour les médicaments immunologiques, les précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et les précautions devant éventuellement être prises par le patient;
  - 4.5. les interactions médicamenteuses et autres;
  - 4.6. l'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
  - 4.7. les effets sur la capacité de conduite et d'usage de machines;
  - 4.8. les effets indésirables (fréquence et gravité);
  - 4.9. le surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes);
- 5) les propriétés pharmacologiques :
  - 5.1. les propriétés pharmacodynamiques;
  - 5.2. les propriétés pharmacocinétiques;
  - 5.3. les données de sécurité précliniques;
- 6) les informations pharmaceutiques :
  - 6.1. la liste des excipients;
  - 6.2. les incompatibilités majeures;
  - 6.3. la durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;
  - 6.4. les précautions particulières de conservation;
  - 6.5. la nature et le contenu du conditionnement primaire;
  - 6.6. les précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu;
- 7) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM;
- 8) le(s) numéro(s) d'AMM;
- 9) la date de la première AMM ou du renouvellement de l'AMM;
- 10) la date de mise à jour du texte du RCP;
- 11) pour les médicaments radiopharmaceutiques, les détails complets sur la dosimétrie interne des rayonnements;
- 12) pour les médicaments radiopharmaceutiques, les instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Les diverses rubriques du RCP sont remplis conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 8.** Le demandeur veille à ce que les résumés détaillés visés à l'article 5, § 2, alinéa 3, soient établis et signés par une personne possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires et qui sont mentionnées dans un bref curriculum vitae, avant d'être présentés à l'AFMPS.

De persoon die de in het eerste lid bedoelde technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, moet de verwijzing naar de in artikel 6bis, § 2, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde wetenschappelijke bibliografie overeenkomstig alle voorwaarden van bijlage I rechtvaardigen, onder meer het langdurig gebruik in de medische praktijk in de Europese Gemeenschap.

Het dossier dat de aanvrager aan het FAGG overlegt, moet ook de uitvoerige samenvattingen bevatten.

HOOFDSTUK II. — *Procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen*

*Afdeling 1. — Validatieprocedure*

**Art. 9.** Een aanvraag voor een VHB dient gericht te worden aan het secretariaat van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, van Titel X van dit Deel.

**Art. 10.** Binnen de 10 werkdagen na de ontvangst van het dossier, gaat het secretariaat na of dit al dan niet volledig is.

Het secretariaat gaat daarbij tevens na of er aan de formele ontvankelijkheidsvereisten van artikel 6 en, in voorkomend geval, van artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen is voldaan.

Indien het dossier volledig is, plaatst het secretariaat het op de dagorde van de volgende vergadering van de betrokken Commissie en brengt hij de aanvrager binnen de termijn bedoeld in het eerste lid hiervan op de hoogte. De in artikel 16 voorziene termijn neemt aanvang op de datum van deze vergadering.

Indien het dossier niet volledig is, deelt het secretariaat dit mede aan de aanvrager binnen de 15 werkdagen na de ontvangst van het dossier met vermelding van de elementen die ontbreken.

De aanvrager beschikt over 15 werkdagen vanaf deze mededeling om het dossier te vervolledigen volgens bovenvermelde instructies. Indien de aanvrager in gebreke blijft om het dossier overeenkomstig de instructies te vervolledigen binnen deze termijn, wordt de aanvraag onontvankelijk verklaard.

*Afdeling 2. — Gemeenschappelijke bepalingen voor de procedure ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen*

**Art. 11.** Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 5, § 1, van Hoofdstuk I, Titel II van dit Deel en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen, ingediende aanvraag :

1° gaat de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1 van Titel X van dit Deel na of het overgelegde dossier met artikel 5, § 2 en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen, in overeenstemming is en onderzoekt of aan de voorwaarden voor de verlening van de VHB is voldaan;

2° kan de Minister of zijn afgevaardigde het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, de tussenproducten of andere substanties daarvan aan een onderzoek door een door hem of door een andere Lidstaat daartoe erkend laboratorium of door een officieel voor geneesmiddelencontrole erkend laboratorium onderwerpen en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste, overeenkomstig artikel 5, § 2, punt 9), in het dossier beschreven controlemethoden, bevredigend zijn; in dit kader kan de betrokken Commissie onder meer van de aanvrager eisen :

— een monster van het geneesmiddel; indien een hulpmiddel voor dosering en/of toediening bij het geneesmiddel wordt gevoegd, dienen hiervan ook twee monsters ingediend te worden;

— een monster van alle actieve substanties van het geneesmiddel;

— in voorkomend geval, referentiematerialen, voornaamste onzuiverheden en voornaamste afbraakproducten.

De monsters, substanties, materialen en producten dienen in voldoende hoeveelheden te worden ingediend om twee volledige gehaldebepalingen uit te voeren en de nodige analyses te doen om zich ervan te vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste controlemethoden, beschreven in het dossier, overeenkomstig artikel 5, § 2, punt 9), bevredigend zijn.

**Art. 12.** De Minister of zijn afgevaardigde gaat na of de fabrikanten en de invoerders van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 5, § 2, punt 5) verstrekte gegevens te vervaardigen, en/of de controle volgens de overeenkomstig artikel 5, § 2, punt 9), in het dossier beschreven methoden te verrichten.

La personne possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées à l'alinéa 1<sup>er</sup> justifie le recours à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 6bis, § 2, de la loi sur les médicaments, conformément à toutes les conditions prévues par l'annexe I<sup>re</sup>, notamment l'usage médical bien établi depuis longtemps dans la Communauté européenne.

Les résumés détaillés font partie du dossier que le demandeur présente à l'AFMPS.

CHAPITRE II. — *Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché*

*Section 1<sup>re</sup>. — Procédure de validation*

**Art. 9.** Une demande d'AMM doit être adressée au secrétariat de la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, du Titre X de la présente Partie.

**Art. 10.** Dans les 10 jours ouvrables de la réception du dossier, le secrétariat vérifie si celui-ci est complet ou non.

Le secrétariat vérifie en même temps si les exigences formelles de recevabilité de l'article 6 et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments sont remplies.

Si le dossier est complet, le secrétariat l'inscrit à l'ordre du jour de la prochaine réunion de la Commission concernée et en informe le demandeur dans le délai visé à l'alinéa 1<sup>er</sup>. Le délai prévu à l'article 16 prend cours à la date de cette réunion.

Si le dossier n'est pas complet, le secrétariat en informe le demandeur dans les 15 jours ouvrables suivant la réception du dossier en indiquant les éléments qui manquent.

Le demandeur dispose de 15 jours ouvrables pour compléter le dossier selon les instructions susmentionnées. Si le demandeur reste en défaut de compléter le dossier conformément aux instructions dans ce délai, la demande est déclarée irrecevable.

*Section 2. — Dispositions communes pour la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché*

**Art. 11.** Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 5, § 1<sup>er</sup>, du Chapitre I<sup>er</sup>, Titre II de la présente Partie et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments :

1° la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, du Titre X de la présente Partie vérifie la conformité du dossier présenté à l'article 5, § 2 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments, et examine si les conditions d'octroi de l'AMM sont remplies;

2° le Ministre ou son délégué peut soumettre le médicament, ses matières premières et si nécessaire ses produits intermédiaires ou autres substances, au contrôle d'un laboratoire agréé à cet effet par lui ou par un autre Etat membre ou d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, et s'assure que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 5, § 2, point 9), sont satisfaisantes; dans ce cadre, la Commission concernée peut notamment exiger :

— un échantillon du médicament; si un matériel est joint au médicament pour son dosage et/ou son administration, deux échantillons de celui-ci doivent être également remis;

— un échantillon de toutes les substances actives du médicament;

— le cas échéant, les matériels de référence, les impuretés les plus importantes et les produits de dégradation les plus importants.

Les échantillons, substances, matériels et produits doivent être remis en quantités suffisantes pour effectuer deux analyses de dosage complètes ainsi que les analyses qui s'imposent pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 5, § 2, point 9), sont satisfaisantes.

**Art. 12.** Le Ministre ou son délégué vérifie que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 5, § 2, point 5), et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 5, § 2, point 9).

De Minister of zijn afgevaardigde kan toestaan dat de fabrikanten en de invoerders van geneesmiddelen uit derde landen in gerechtvaardigde gevallen bepaalde fases van de vervaardiging en/of sommige van de in het eerste lid bedoelde controles door derden laten uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek en, eventueel, de inspectie zich eveneens tot het betrokken bedrijf uit.

**Art. 13.** § 1. Indien de betrokken Commissie dit nodig acht, kan ze van de aanvrager eisen dat hij de gegevens en documentatie bedoeld in artikel 5, § 2, en, in voorkomend geval, in artikel *6bis*, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen, aanvult.

§ 2. Op vraag van de aanvrager of indien de betrokken Commissie van oordeel is dat de argumenten van de aanvrager het voorwerp van een meer diepgaande uitleg dienen uit te maken, kan zij deze laatste oproepen ten einde gehoord te worden.

§ 3. Indien de betrokken Commissie het voornemen heeft een ongunstig advies uit te brengen, kan ze tevens voorafgaandelijk verzoeken dat de aanvrager mondeling of schriftelijk toelichting verschaft.

§ 4. Telkens wanneer toepassing wordt gemaakt van één van de mogelijkheden bedoeld in de voorgaande paragrafen, is de termijn bepaald in artikel 16 geschorst vanaf de datum waarop de toelichting of de aanvullende gegevens of documentatie worden gevraagd tot op de datum dat ze verschaft worden. De periode waarvoor de termijn bedoeld in artikel 16 krachtens dit artikel geschorst kan worden, wordt vastgesteld door de betrokken Commissie en kan in geen geval zes maanden overschrijden, behoudens uitzonderlijke gevallen, dewelke omstandig gemotiveerd worden door de aanvrager. De betrokken Commissie ziet erop toe dat een volledige vragenlijst aan de aanvrager wordt toegestuurd.

De betrokken Commissie motiveert telkens haar verzoek om aanvullende gegevens of documentatie of toelichting.

Indien de aanvrager niet geantwoord heeft binnen de krachtens dit artikel vastgelegde termijn, wordt de Minister of zijn afgevaardigde een ongunstig advies medegedeeld.

**Art. 14.** Op basis van haar onderzoek stelt de betrokken Commissie het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 6, § 1*quinquies*, van de wet op de geneesmiddelen op.

**Art. 15.** De betrokken Commissie deelt haar met redenen omkleed advies, gesteund op het beoordelingsrapport voorzien in artikel 14, aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

**Art. 16.** De aanvrager wordt binnen een termijn van 210 dagen na indiening van een geldige en gevalideerde aanvraag in kennis gesteld van de beslissing van de Minister of van zijn afgevaardigde.

**Art. 17.** § 1. De vergunninghouder is verantwoordelijk voor de overeenkomst van de verschillende taalkundige versies van de SKP, de bijsluiter en de etikettering onderling zoals deze documenten bij het verlenen van de VHB of later werden goedgekeurd. Indien een fout in de vertaling van deze documenten wordt vastgesteld, hetzij door de vergunninghouder, hetzij door het FAGG is de vergunninghouder ertoe gehouden deze fout onverwijld recht te zetten, in voorkomend geval, overeenkomstig de door de Minister of door zijn afgevaardigde opgelegde maatregelen. De vergunninghouder moet bovendien onmiddellijk na de vaststelling van de foute vertaling kennis geven aan het FAGG van de correcte vertaling van bovenvermelde documenten. Om redenen van volksgezondheid, kunnen de door de Minister of door zijn afgevaardigde opgelegde maatregelen inhouden dat de ter kennis gegeven verbeterde vertaling voorafgaandelijk binnen een door de Minister of door zijn afgevaardigde vastgelegde termijn moet goedgekeurd worden, alvorens deze documenten het ( terug ) in de handel gebrachte geneesmiddel mogen begeleiden.

§ 2. De vergunninghouder die beroep doet op de bepalingen van artikel *6bis*, § 1, elfde lid, van de wet op de geneesmiddelen, notificeert dit aan het FAGG ten laatste 10 werkdagen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. Bij deze notificatie wordt een kopie gevoegd van de SKP, de bijsluiter en, eventueel de etikettering indien deze gewijzigd wordt, zoals zij het geneesmiddel zullen begeleiden bij het in de handel brengen alsook een verklaring dat deze documenten enkel wijzigingen bevatten toegelaten overeenkomstig artikel *6bis*, § 1, elfde lid, van de wet op de geneesmiddelen. Zodra de vergunninghouder niet langer beroep doet op deze bepalingen, brengt hij het FAGG eveneens daarvan op de hoogte binnen dezelfde termijn.

Le Ministre ou son délégué peut autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers, dans des cas justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus à l'alinéa 1<sup>er</sup>; dans ce cas, les vérifications et, éventuellement, l'inspection s'effectuent également dans l'établissement concerné.

**Art. 13.** § 1<sup>er</sup>. Si la Commission concernée le juge nécessaire, elle peut exiger que le demandeur complète les informations et la documentation visées à l'article 5, § 2, et, le cas échéant, à l'article *6bis*, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments.

§ 2. A la demande du demandeur ou si la Commission concernée estime que les arguments du demandeur doivent faire l'objet d'explications approfondies, elle peut convoquer celui-ci afin qu'il soit entendu.

§ 3. Si la Commission concernée a l'intention d'émettre un avis défavorable, elle peut également inviter préalablement le demandeur à s'expliquer oralement ou par écrit.

§ 4. Chaque fois qu'il est fait application d'une des possibilités visées aux paragraphes précédents, le délai prévu à l'article 16 est suspendu depuis la date de la demande d'explications ou d'informations ou de documentation complémentaires jusqu'à la date où celles-ci sont fournies. La période pour laquelle le délai prévu à l'article 16 peut être suspendu en vertu du présent article est fixée par la Commission concernée et ne peut en aucun cas dépasser six mois, sauf dans des cas exceptionnels motivés de façon circonstanciée par le demandeur. La Commission concernée veille à ce qu'une liste complète de questions soit envoyée au demandeur.

La Commission concernée motive chaque fois sa demande d'informations ou de documentation complémentaires ou d'explication.

Si le demandeur n'a pas répondu dans les délais fixés en vertu de cet article, un avis défavorable est notifié au Ministre ou à son délégué.

**Art. 14.** Sur base de son examen, la Commission concernée rédige le rapport d'évaluation visé à l'article 6, §1<sup>er</sup>*quinquies*, de la loi sur les médicaments.

**Art. 15.** La Commission concernée notifie au Ministre ou à son délégué son avis motivé, étayé par le rapport d'évaluation visé à l'article 14.

**Art. 16.** La décision du Ministre ou de son délégué est notifiée au demandeur dans un délai n'excédant pas 210 jours à compter de l'introduction d'une demande recevable et validée.

**Art. 17.** § 1<sup>er</sup>. Le titulaire de l'AMM est responsable de la concordance entre les différentes versions linguistiques du RCP, de la notice et de l'étiquetage tels que ces documents ont été approuvés lors de l'octroi de l'AMM ou ultérieurement. Si une erreur est constatée dans la traduction de ces documents, soit par le titulaire de l'AMM, soit par l'AFMPS, le titulaire de l'AMM est tenu de rectifier cette erreur sans délai, le cas échéant, conformément aux mesures imposées par le Ministre ou par son délégué. En outre, le titulaire de l'AMM doit, immédiatement après la constatation de l'erreur de traduction, notifier la traduction correcte des documents précités à l'AFMPS. Pour des raisons de santé publique, les mesures imposées par le Ministre ou par son délégué peuvent impliquer que la traduction corrigée qui est notifiée soit approuvée dans un délai déterminé par le Ministre ou par son délégué avant que ces documents puissent accompagner le médicament (re)mis sur le marché.

§ 2. Le titulaire de l'AMM qui fait appel aux dispositions de l'article *6bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 11, de la loi sur les médicaments, le notifie à l'AFMPS au plus tard 10 jours ouvrables avant la mise sur le marché du médicament. A cette notification sont jointes une copie du RCP, de la notice et, éventuellement, de l'étiquetage si celui-ci est modifié, tels qu'ils accompagnent le médicament lors de la mise sur le marché, ainsi qu'une déclaration que ces documents ne contiennent que des modifications autorisées conformément à l'article *6bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 11, de la loi sur les médicaments. Dès que le titulaire de l'AMM ne fait plus appel à ces dispositions, il en informe également l'AFMPS dans le même délai.



**Art. 18.** De VHB wordt geweigerd wanneer na verificatie van de in artikel 5 en, in voorkomend geval, de in artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen, vermelde gegevens en bescheiden blijkt :

- dat de afweging van voordelen en risico's niet gunstig uitvalt, of
- dat de therapeutische werking van het geneesmiddel door de aanvrager onvoldoende wordt aangetoond, of
- dat het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of
- dat de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden of gegevens niet in overeenstemming zijn met artikel 5 en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 19.** De VHB maakt bovendien melding van de wijze waarop het geneesmiddel aan het publiek wordt afgeleverd overeenkomstig de indeling bedoeld in Titel IV van dit Deel.

### HOOFDSTUK III. — *Wederzijdse erkenningprocedure en gedecentraliseerde procedure*

**Art. 20.** § 1. Met het oog op het bekomen van een VHB voor eenzelfde geneesmiddel in meer dan één lidstaat zoals bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen, moet de aanvraag ingediend worden overeenkomstig één van de in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel beschreven procedures.

§ 2. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde vaststelt dat een aanvraag tot een VHB voor eenzelfde geneesmiddel reeds in een andere Lidstaat in behandeling is, ziet hij af van een gedetailleerd onderzoek van de aanvraag en stelt hij de aanvrager ervan in kennis dat één van de procedures beschreven in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel wordt toegepast.

§ 3. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde overeenkomstig artikel 5, § 2, 15), van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel, ervan in kennis wordt gesteld dat voor het geneesmiddel waarvoor een aanvraag tot een VHB wordt ingediend, reeds in een andere lidstaat een VHB is verleend, verklaart hij de aanvraag onontvankelijk indien deze niet is ingediend overeenkomstig één van de procedures beschreven in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel.

#### *Afdeling 1. — Gedecentraliseerde procedure*

**Art. 21.** Indien op het moment van de aanvraag voor het geneesmiddel nog geen VHB werd verleend in een lidstaat, verzoekt de aanvrager één van de betrokken lidstaten op te treden als referentielidstaat en een beoordelingsrapport op te stellen zoals bedoeld in artikel 22, § 1.

Te dien einde, dient de aanvrager een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier bevat de in de artikelen 5 en 7 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en, in voorkomend geval, de in artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde gegevens en bescheiden. De ingediende bescheiden omvatten een lijst van de Lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

**Art. 22.** § 1. Indien de aanvrager de Belgische Staat, vertegenwoordigd door de Minister of zijn afgevaardigde, verzoekt om op te treden als referentielidstaat, stelt de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, van Titel X van dit Deel een ontwerpbeoordelingsrapport, een ontwerp van SKP, een ontwerp-etikettering en een ontwerpbijsluiters op overeenkomstig artikel 14 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel binnen 120 dagen na ontvangst van een geldige en bijgevolg gevalideerde aanvraag overeenkomstig Hoofdstuk II, Afdeling 1 van deze Titel van dit Deel.

De Minister of zijn afgevaardigde keurt deze ontwerpen goed en zendt deze binnen deze termijn aan de betrokken lidstaten en de aanvrager.

§ 2. Indien de Belgische Staat niet als referentielidstaat maar als « betrokken Lidstaat » optreedt, vraagt de Minister of zijn afgevaardigde aan de aanvrager te waarborgen dat het ingediende dossier gelijk is met datgene voorgelegd aan de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1 deelt ten laatste 90 dagen na ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1 bedoelde documenten haar advies over het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

Behoudens de gevallen voorzien in artikel 27, keurt de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters op basis van dit advies binnen deze termijn goed, en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis.

**Art. 18.** L'AMM est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 5 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments, il apparaît :

- que le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable, ou
- que l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur, ou
- que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou
- que les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 5 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments.

**Art. 19.** En outre, l'AMM mentionne le mode de délivrance du médicament au public conformément à la classification visée au Titre IV de la présente Partie.

### CHAPITRE III. — *Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée*

**Art. 20.** § 1<sup>er</sup>. En vue de l'octroi d'une AMM pour un même médicament dans plus d'un Etat membre comme visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments, la demande doit être introduite conformément à l'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie.

§ 2. Lorsque le Ministre ou son délégué constate qu'une demande d'AMM pour un même médicament est déjà examinée dans un autre Etat membre, il refuse de procéder à l'examen détaillé de la demande et informe le demandeur qu'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie s'applique.

§ 3. Lorsque le Ministre ou son délégué est informé en vertu de l'article 5, § 2, 15), du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie, qu'un autre Etat membre a déjà octroyé une AMM au médicament pour lequel une demande est introduite, il déclare la demande irrecevable si celle-ci n'a pas été introduite conformément à l'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie.

#### *Section 1<sup>re</sup>. — Procédure décentralisée*

**Art. 21.** Si le médicament n'a pas encore reçu d'AMM dans un Etat membre au moment de la demande, le demandeur demande à l'un des Etats membres concernés d'agir comme Etat membre de référence et de préparer un rapport d'évaluation tel que visé à l'article 22, § 1<sup>er</sup>.

A cette fin, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés aux articles 5 et 7 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments. Les documents joints contiennent une liste des Etats membres concernés par la demande.

**Art. 22.** § 1<sup>er</sup>. Si le demandeur demande à l'Etat belge, représenté par le Ministre ou son délégué, d'agir en qualité d'Etat membre de référence, la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, du Titre X de la présente Partie prépare un projet de rapport d'évaluation, un projet de RCP, un projet d'étiquetage et un projet de notice, conformément à l'article 14 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie, dans un délai de 120 jours à compter de la réception d'une demande recevable et, par conséquent, validée conformément au Chapitre II, 1<sup>re</sup> Section du présent Titre de la présente Partie.

Le Ministre ou son délégué approuve ces projets et les transmet dans ce même délai aux Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Si l'Etat belge n'agit pas en qualité d'Etat membre de référence mais en qualité « d'Etat membre concerné », le Ministre ou son délégué demande au demandeur de certifier que le dossier introduit est identique à celui soumis à l'autorité compétente de l'Etat membre de référence.

La Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup> notifie au Ministre ou à son délégué, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1<sup>er</sup>, son avis au sujet du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice.

Sauf dans les cas prévus à l'article 27, le Ministre ou son délégué approuve, sur base de cet avis et dans ce même délai, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence.

§ 3. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde na goedkeuring door de betrokken lidstaten van het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters, vast dat er algehele instemming is bereikt en sluit hij de procedure. Hij stelt de aanvrager hiervan in kennis.

**Art. 23.** Binnen de 30 dagen na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters, zoals deze zijn goedgekeurd door iedere lidstaat waar een aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 21, en verleent de VHB.

#### Afdeling 2. — Wederzijdse erkenningsprocedure

**Art. 24.** Indien op het moment van de aanvraag voor het geneesmiddel al een VHB is verleend in één of meerdere lidstaten, verzoekt de aanvrager één van die lidstaten op te treden als referentielidstaat. De VHB die door de referentielidstaat is verleend, wordt erkend, behoudens in de gevallen bedoeld in artikel 27. De referentielidstaat stelt het beoordelingsrapport op overeenkomstig artikel 25, § 1.

Te dien einde, dient de aanvrager een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier bevat de in de artikelen 5 en 7 en, in voorkomend geval, de in artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde gegevens en bescheiden. De ingediende bescheiden omvatten een lijst van de lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

**Art. 25.** § 1. Indien de VHB in België reeds werd verleend en de Belgische Staat, vertegenwoordigd door de Minister of zijn afgevaardigde, in voorkomend geval optreedt als referentielidstaat, stelt de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1 een beoordelingsrapport op over het geneesmiddel of, indien nodig, werkt zij ieder bestaand beoordelingsrapport bij overeenkomstig artikel 14, binnen 90 dagen na ontvangst van een geldige en bijgevolg gevalideerde aanvraag overeenkomstig Hoofdstuk II, Afdeling 1 van deze Titel van dit Deel.

De Minister of zijn afgevaardigde zendt binnen deze termijn het beoordelingsrapport en de goedgekeurde SKP, de etikettering en de bijsluiters naar de betrokken lidstaten en de aanvrager.

§ 2. Indien de Belgische Staat niet als referentielidstaat maar als « betrokken Lidstaat » optreedt, vraagt de Minister of zijn afgevaardigde aan de aanvrager te waarborgen dat het ingediende dossier gelijk is met datgene voorgelegd aan de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, deelt ten laatste 90 dagen na ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1 bedoelde documenten haar advies over het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

Behoudens de gevallen voorzien in artikel 27, keurt de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters op basis van dit advies binnen deze termijn goed, en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis.

§ 3. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde na goedkeuring door de betrokken lidstaten van het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters, vast dat er algehele instemming is bereikt en sluit hij de procedure. Hij stelt de aanvrager hiervan in kennis.

**Art. 26.** Binnen de 30 dagen na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters, zoals deze zijn goedgekeurd door iedere lidstaat waar een aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 24, en verleent de VHB.

#### Afdeling 3. — Gemeenschappelijke bepalingen en Europese arbitrageprocedure

**Art. 27.** § 1. Indien de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiters niet binnen de in de artikelen 22, § 2, en 25, § 2 bedoelde termijn kan goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid, motiveert hij zijn standpunt uitvoerig en stelt hij de referentielidstaat, de andere betrokken lidstaten en de aanvrager in kennis van zijn redenen.

§ 3. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué constate, après approbation du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice par les Etats membres concernés, l'accord général et clôt la procédure. Il en informe le demandeur.

**Art. 23.** Dans les 30 jours à compter de la constatation de l'accord ou de sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, tels qu'approuvés par chaque Etat membre dans lequel une demande a été introduite conformément à l'article 21, et octroie l'AMM.

#### Section 2. — Procédure de reconnaissance mutuelle

**Art. 24.** Si le médicament a déjà reçu une AMM dans un ou plusieurs Etats membres au moment de la demande, le demandeur demande à l'un de ces Etats membres concernés d'agir comme Etat membre de référence. L'AMM octroyée par l'Etat membre de référence est reconnue, sauf dans les cas prévus à l'article 27. L'Etat membre de référence prépare le rapport d'évaluation conformément à l'article 25, § 1<sup>er</sup>.

A cette fin, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés aux articles 5 et 7 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments. Les documents joints contiennent une liste des Etats membres concernés par la demande.

**Art. 25.** § 1<sup>er</sup>. Si l'AMM a déjà été octroyée en Belgique et que l'Etat belge, représenté par le Ministre ou son délégué, agit le cas échéant en qualité d'Etat membre de référence, la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, prépare un rapport d'évaluation concernant le médicament ou, si nécessaire, met à jour tout rapport d'évaluation existant conformément à l'article 14, dans un délai de 90 jours à compter de la réception d'une demande recevable et, par conséquent, validée conformément au Chapitre II, Section 1<sup>re</sup> du présent Titre de la présente Partie.

Le Ministre ou son délégué transmet, dans ce même délai, le rapport d'évaluation et le RCP approuvé, ainsi que l'étiquetage et la notice aux Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Si l'Etat belge « n'agit pas en qualité » d'Etat membre de référence mais en qualité d'Etat membre concerné, le Ministre ou son délégué demande au demandeur de certifier que le dossier introduit est identique à celui soumis à l'autorité compétente de l'Etat membre de référence.

La Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, notifie au Ministre ou à son délégué, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception de la part de « l'Etat membre » de référence des documents visés au § 1<sup>er</sup>, son avis sur le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice.

Sauf dans les cas prévus à l'article 27, le Ministre ou son délégué approuve, dans ce même délai et sur base de cet avis, le rapport d'évaluation, le RCP ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence.

§ 3. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué, après approbation par les Etats membres concernés du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice, constate l'accord général et clôt la procédure. Il en informe le demandeur.

**Art. 26.** Dans les 30 jours de la constatation de l'accord ou de sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, tels qu'approuvés par chaque Etat membre dans lequel une demande a été introduite conformément à l'article 24, et octroie l'AMM.

#### Section 3. — Dispositions communes et procédure d'arbitrage européenne

**Art. 27.** § 1<sup>er</sup>. Si, dans le délai visé aux articles 22, § 2 et 25, § 2, le Ministre ou son délégué ne peut pas approuver le rapport d'évaluation, le RCP ainsi que l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'Etat membre de référence, aux autres Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat en de Minister of zijn afgevaardigde stelt vast dat binnen de in de artikelen 22, § 2 en 25, § 2, bedoelde termijn geen algehele instemming kan worden bereikt, omdat één of meerdere lidstaten de aanvraag niet kunnen goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid, deelt hij de punten waarover verschil van mening bestaat onverwijld mee aan de coördinatiegroep.

**Art. 28.** § 1. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat en er binnen de coördinatiegroep overeenstemming bereikt wordt binnen 60 dagen nadat is meegedeeld over welke punten verschil van inzicht bestaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde de instemming vast, sluit hij de procedure en stelt hij de aanvrager hiervan in kennis.

§ 2. Na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in toepassing van de artikelen 23 of 26.

**Art. 29.** § 1. Indien de Belgische Staat als referentielidstaat optreedt en de lidstaten binnen de in artikel 28, § 1, bedoelde termijn geen overeenstemming bereiken, dan deelt de Minister of zijn afgevaardigde dit onverwijld mee aan het Europees Bureau en dit met het oog op de toepassing van de in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 31 bedoelde procedure. Hij zendt het Europees Bureau een gedetailleerd verslag over de aangelegenheden waarover geen overeenstemming werd bereikt en over de redenen van het ontbreken van overeenstemming. De aanvrager ontvangt kopie van deze informatie.

Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Europees Bureau is voorgelegd, zendt hij het Europees Bureau onverwijld een kopie van de documenten bedoeld in de artikelen 21 of 24.

§ 2. Indien de Minister of zijn afgevaardigde overeenkomstig de artikelen 22, § 2, en 25, § 2, het beoordelingsrapport, het ontwerp van SKP, de etikettering en de bijsluiter van de referentielidstaat heeft goedgekeurd of indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, kan de Minister of zijn afgevaardigde op verzoek van de aanvrager het in de handel brengen van het geneesmiddel toestaan zonder de uitkomst van de Europese arbitrageprocedure bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 32 af te wachten.

**Art. 30.** Om de harmonisatie van VHB's van geneesmiddelen die in de Europese Gemeenschap zijn verleend, te bevorderen, doet de Minister of zijn afgevaardigde ieder jaar de coördinatiegroep een lijst toekomen van de geneesmiddelen waarvoor hij van mening is dat geharmoniseerde SKP's zouden moeten worden opgesteld.

De Minister of zijn afgevaardigde kan in samenspraak met het Europees Bureau en rekening houdend met de standpunten van de belanghebbenden, deze geneesmiddelen overeenkomstig de procedure bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 32 aan het CHMP voorleggen.

**Art. 31.** Indien de Minister of zijn afgevaardigde, de aanvrager of de houder van de VHB, de zaak aan het CHMP voorleggen om de procedure bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 32 toe te passen, geven zij een duidelijke beschrijving van de zaak die voor advies aan het CHMP wordt voorgelegd.

De Minister of zijn afgevaardigde en de aanvrager of de houder van de VHB verstrekken het CHMP alle beschikbare gegevens die met de betrokken zaak verband houden.

**Art. 32.** Wanneer in het kader van de procedure beschreven in de artikelen 32 tot en met 34 van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG en voorzien in artikel 6, § 1, achtste en negende lid, van de wet op de geneesmiddelen een ontwerpbeslissing wordt voorbereid door de Europese Commissie, beschikt de Minister of zijn afgevaardigde over een termijn van 22 dagen om schriftelijke opmerkingen over de Beschikking bij de Europese Commissie in te dienen, tenzij de Europese Commissie een kortere termijn heeft vastgesteld.

De Minister of zijn afgevaardigde verleent binnen 30 dagen na kennisneming van de definitieve Beschikking de VHB of trekt deze in, dan wel past hij de voorwaarden van de VHB zodanig aan dat de vergunning aan de Beschikking beantwoordt. Hierbij verwijst hij naar de Beschikking.

§ 2. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence et que le Ministre ou son délégué constate qu'un accord général ne peut pas être atteint dans le délai prévu aux articles 22, § 2 et 25, § 2, parce qu'un ou plusieurs Etats membres ne peuvent pas approuver la demande en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il communique immédiatement les éléments du désaccord au groupe de coordination.

**Art. 28.** § 1<sup>er</sup>. Si l'Etat belge agit en qualité d'Etat membre de référence et si, dans un délai de 60 jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les Etats membres parviennent à un accord au sein du groupe de coordination, le Ministre ou son délégué constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur.

§ 2. Après la constatation de l'accord ou sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué adopte une décision en application des articles 23 ou 26.

**Art. 29.** § 1<sup>er</sup>. Si l'Etat belge agit en qualité d'Etat membre de référence et que les Etats membres ne sont pas parvenus à un accord dans le délai visé à l'article 28, § 1<sup>er</sup>, le Ministre ou son délégué en informe immédiatement l'Agence européenne en vue de l'application de la procédure visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et à l'article 31. Il fournit à l'Agence européenne une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord. Une copie de cette information est envoyée au demandeur.

Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'Agence européenne, il transmet immédiatement à celle-ci une copie des renseignements et des documents visés aux articles 21 ou 24.

§ 2. Si le Ministre ou son délégué a approuvé le rapport d'évaluation, le projet du RCP, l'étiquetage et la notice de l'Etat membre de référence, conformément aux articles 22, § 2, et 25, § 2, ou si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué peut, à la requête du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament sans attendre l'issue de la procédure d'arbitrage européen prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et à l'article 32.

**Art. 30.** Afin de promouvoir l'harmonisation des médicaments autorisés dans la Communauté, le Ministre ou son délégué transmet chaque année au groupe de coordination une liste de médicaments pour lesquels il estime qu'un RCP harmonisé doit être élaboré.

Le Ministre ou son délégué peut, en accord avec l'Agence européenne et en tenant compte des opinions des parties intéressées, soumettre ces médicaments au CHMP conformément à la procédure prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments et à l'article 32.

**Art. 31.** Si le Ministre ou son délégué, le demandeur ou le titulaire de l'AMM saisissent le CHMP pour application de la procédure visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments et à l'article 32, ils identifient clairement la question soumise au CHMP pour avis.

Le Ministre ou son délégué et le demandeur ou le titulaire de l'AMM fournissent au CHMP toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

**Art. 32.** Lorsqu'un projet de décision est préparé par la Commission européenne dans le cadre de la procédure décrite aux articles 32 à 34 de la Directive 2001/83/CE susmentionnée et prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8 et 9, de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué dispose d'un délai de 22 jours pour communiquer à la Commission européenne ses observations écrites au sujet de la Décision, sauf si la Commission européenne a prévu un délai plus court.

Le Ministre ou son délégué octroie ou retire l'AMM ou apporte toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la Décision dans les 30 jours suivant sa notification, et il fait référence à cette Décision.



HOOFDSTUK IV. — *Wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen*

**Art. 33.** § 1. Een aanvraag tot VHB moet ook worden ingediend telkens wanneer de houder van de VHB een wijziging aan de voorwaarden van de VHB wenst aan te brengen.

§ 2. De aanvragen tot wijziging van de voorwaarden van de VHB's verleend conform de bepalingen van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel worden behandeld conform Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneeskundig gebruik. Artikel 35 is tevens van toepassing.

§ 3. De aanvragen tot wijziging van de voorwaarden van VHB's niet verleend conform de bepalingen van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel, behoudens deze verleend door de Europese Commissie, worden behandeld conform de bepalingen van artikel 34. Voor de bepaling van de procedure die gevolgd moet worden voor wijzigingen van type IA, type IB of type II zijn de bijlagen bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 eveneens van toepassing.

§ 4. Dit Hoofdstuk is niet van toepassing op aanvragen tot wijzigingen van VHB's bedoeld in de §§ 2 en 3 van dit artikel die een uitbreiding van de VHB zoals bedoeld in bijlage II bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 inhouden.

**Art. 34.** § 1. Voor de kleine wijzigingen van type IA moet de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de gegevens bevatten die nieuw zijn ten opzichte van deze die in het bestaande dossier voorkomen, met inbegrip van de documenten die tengevolge van de wijziging zijn gewijzigd.

Wanneer de ter kennis gegeven wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de ter kennis gegeven wijziging beschouwd.

Indien er geen verzet rijst binnen de 10 werkdagen volgend op de ontvangst van de kennisgeving, kan de wijziging worden toegepast.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat de wijziging niet kan worden aanvaard, deelt hij dit binnen de 10 werkdagen volgend op de ontvangst van de kennisgeving mee aan de aanvrager, met opgave van de redenen waarop dit advies gesteund is.

De volgende aanvragen tot wijzigingen voor de geneesmiddelen bedoeld in artikel 33, §§ 2 en 3, worden tevens behandeld conform de procedure van deze paragraaf :

— een wijziging van de houder van de VHB of van de registratiehouder;

— een wijziging van de taalrol;

— een wijziging van de groothandelaar.

§ 2. Voor de kleine wijzigingen van type IB moet de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de gegevens bevatten die nieuw zijn ten opzichte van deze die in het bestaande dossier voorkomen, met inbegrip van de documenten die tengevolge van de wijziging zijn gewijzigd.

Wanneer de ter kennis gegeven wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de ter kennis gegeven wijziging beschouwd.

Indien er geen verzet rijst binnen de 30 dagen volgend op de ontvangst van een gevalideerde kennisgeving, kan de wijziging worden toegepast.

Het onderzoek van de geldigheid van de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 10 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat de wijziging niet kan worden aanvaard, deelt hij dit binnen de termijn bedoeld in het derde lid mee aan de aanvrager, met opgave van de redenen waarop dit advies gesteund is.

De aanvrager kan binnen de 30 dagen na de ontvangst van dit negatief advies de kennisgeving wijzigen teneinde rekening te houden met dit advies. In dit geval gelden de termijnen bedoeld in het derde, vierde en vijfde lid voor de behandeling van de gewijzigde kennisgeving. Indien de aanvrager de kennisgeving niet wijzigd, wordt de kennisgeving geacht te zijn afgewezen. De Minister of zijn afgevaardigde deelt dit mee aan de aanvrager.

CHAPITRE IV. — *Modifications de l'autorisation de mise sur le marché*

**Art. 33.** § 1<sup>er</sup>. Une demande d'AMM doit également être introduite chaque fois que le titulaire de l'AMM souhaite apporter une modification aux termes de l'AMM.

§ 2. Les demandes de modification des termes des AMM qui ont été octroyées conformément aux dispositions du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie sont traitées conformément au Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires. L'article 35 s'applique également.

§ 3. Les demandes de modification des termes des AMM qui n'ont pas été octroyées conformément aux dispositions du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie, à l'exception de celles octroyées par la Commission européenne, sont traitées conformément aux dispositions de l'article 34. Pour déterminer la procédure qui doit être suivie pour les modifications de type IA, de type IB ou de type II, les annexes au Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné s'appliquent également.

§ 4. Le présent Chapitre ne s'applique pas aux demandes de modification des termes des AMM visées aux §§ 2 et 3 du présent article qui contiennent une extension de l'AMM telle que visée à l'annexe II du Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné.

**Art. 34.** § 1<sup>er</sup>. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type IA, la notification de la modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments qui sont nouveaux par rapport à ceux figurant dans le dossier existant, y compris les documents amendés suite à la modification.

Si, suite à la modification notifiée, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification notifiée.

A défaut d'opposition dans les 10 jours ouvrables suivant la réception de la notification, la modification peut être appliquée.

Si le Ministre ou son délégué estime que la modification ne peut pas être acceptée, il le notifie au demandeur dans les 10 jours ouvrables suivant la réception de la notification, en indiquant les raisons motivant cet avis.

Les demandes de modification suivantes pour les médicaments visés à l'article 33, §§ 2 et 3, sont également traitées selon la procédure du présent paragraphe :

— une modification du titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement;

— une modification du rôle linguistique;

— une modification du distributeur en gros.

§ 2. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type IB, la notification de la modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments qui sont nouveaux par rapport à ceux figurant dans le dossier existant, y compris les documents amendés suite à la modification.

Si, suite à la modification notifiée, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification notifiée.

A défaut d'opposition dans les 30 jours suivant la réception d'une notification validée, la modification peut être appliquée.

L'examen de la validité de la notification de la modification des termes de l'AMM est effectué selon les dispositions de l'article 10 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie.

Si le Ministre ou son délégué estime que la modification ne peut pas être acceptée, il le notifie au demandeur dans le délai visé à l'alinéa 3, en indiquant les raisons motivant cet avis.

Le demandeur peut, dans les 30 jours suivant la réception de cet avis négatif, modifier la notification de manière à prendre dûment en considération cet avis. Dans ce cas, les délais visés aux alinéas 3, 4 et 5 s'appliquent à l'examen de la notification modifiée. Si le demandeur ne modifie pas la notification, elle est réputée avoir été refusée. Le Ministre ou son délégué le notifie au demandeur.

§ 3. Voor de ingrijpende wijzigingen van type II moet de aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de volgende gegevens bevatten :

— de relevante gegevens en bescheiden ter wijziging van de inhoud van artikel 5 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen;

— de gegevens ter ondersteuning van de aangevraagde wijziging;

— de gewijzigde tekst van alle documenten die ten gevolge van de aanvraag zijn gewijzigd;

— een toevoeging aan of bewerking van bestaande rapporten/overzichten / samenvattingen van deskundigen, waarin de aangevraagde wijziging is verwerkt.

Wanneer de aangevraagde wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de wijziging beschouwd.

Het onderzoek van de geldigheid van de aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 10.

De termijn van 60 dagen voor de behandeling van aanvragen tot wijziging van type II kan tot 90 dagen worden verlengd voor wijzigingen betreffende veranderingen in of toevoegingen aan de therapeutische indicaties.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, van Titel X van dit Deel deelt haar met redenen omkleed advies, gesteund op het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 14 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel aan de Minister of zijn afgevaardigde mee.

Voor de behandeling van de aanvragen tot wijziging bedoeld in deze paragraaf zijn de bepalingen van artikel 13 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel van toepassing. Bij het toepassen van de bepalingen van artikel 13 wordt de termijn van hetzij 60 dagen, hetzij 90 dagen verlengd met een termijn van maximum 30 dagen.

De aanvrager wordt binnen een termijn van hetzij 60 dagen, hetzij 90 dagen, hetzij 120 dagen na indiening van een geldige en gevalideerde aanvraag in kennis gesteld van de beslissing van de Minister of van zijn afgevaardigde.

§ 4. Elk ontwerp van wijziging van een onder Titel III van dit Deel vallend element van de etikettering of van de bijsluiter die geen verband houdt met de SKP wordt aan de Minister of aan zijn afgevaardigde genotificeerd. Indien hij zich binnen een termijn van 90 dagen na de indiening van de aanvraag niet heeft uitgesproken tegen het ontwerp tot wijziging, mag de aanvrager de wijzigingen ten uitvoer brengen.

**Art. 35.** § 1. Een dossier ingediend in toepassing van artikel 34 kan betrekking hebben op verschillende VHB's van eenzelfde vergunninghouder op voorwaarde dat de gegevens beschreven in dat dossier geldig zijn voor al deze VHB's en betrekking hebben op slechts één specifiek type wijziging.

§ 2. Indien de VHB van de wijziging bedoeld in artikel 34 wordt verleend, wordt de vroegere VHB geschrapt, zonder dat afbreuk wordt gemaakt aan de voziene datum voor de vijfjaarlijkse herziening beoogd in artikel 37.

§ 3. Het feit dat de Minister of zijn afgevaardigde zich niet heeft verzet tegen een wijziging van de voorwaarden van een VHB in toepassing van artikel 33, § 2, of artikel 34, laat de uit het gemeen recht voortvloeiende aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de houder van de VHB onverlet.

§ 4. Tenzij de Minister of zijn afgevaardigde een kortere termijn opgelegd heeft, verzekert de houder van de VHB ten laatste 6 maanden na de impliciete (artikel 34, §§ 1, 2 en 4) respectievelijk expliciete (artikel 34, § 3) goedkeuring van de wijzigingen, naargelang de procedure die erop van toepassing is, dat de geneesmiddelen die door hem in de handel worden gebracht, aangepast zijn aan deze wijzigingen.

**Art. 36.** § 1. Indien de houder van de VHB in toepassing van artikel 6, § 1<sup>quater</sup>, zevende lid, van de wet op de geneesmiddelen, dringende beperkende veiligheidsmaatregelen neemt, stelt hij de Minister of zijn afgevaardigde daarvan onverwijld in kennis. Indien de Minister of zijn afgevaardigde binnen de 24 uren na ontvangst van die informatie geen bezwaar heeft gemaakt, worden de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen geacht te zijn aanvaard.

In voorkomend geval, worden de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen binnen de met de Minister of zijn afgevaardigde overeengekomen termijn uitgevoerd.

§ 3. En ce qui concerne les modifications d'importance majeure de type II, la demande de modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments suivants :

— les renseignements et documents y afférents modifiant le contenu de l'article 5 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments;

— les données justifiant la modification demandée;

— l'ensemble des documents modifiés suite à la demande;

— un addendum ou une mise à jour des rapports d'experts/synthèses/résumés existants tenant compte de la modification demandée.

Si, suite à une modification, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie de la modification.

L'examen de la validité de la demande de modification des termes de l'AMM est faite selon les dispositions de l'article 10.

Le délai de 60 jours pour l'examen des demandes de modification de type II peut être porté à 90 jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques.

La Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, du Titre X de la présente Partie notifie au Ministre ou son délégué son avis motivé, étayé par le rapport d'évaluation visé à l'article 14 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie.

Les dispositions de l'article 13 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie s'appliquent à l'examen des demandes de modification visées au présent paragraphe. Lorsqu'il est fait application des dispositions de l'article 13, le délai de 60 jours ou de 90 jours est prolongé d'un délai de maximum 30 jours.

La décision du Ministre ou de son délégué est notifiée au demandeur dans un délai qui est soit de 60 jours, soit de 90 jours, soit de 120 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable et validée.

§ 4. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le Titre III de la présente Partie et non lié au RCP est notifié au Ministre ou à son délégué. S'il ne s'est pas prononcé le projet de modification dans un délai de 90 jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications.

**Art. 35.** § 1<sup>er</sup>. Un dossier introduit en application de l'article 34 peut concerner différentes AMM d'un même titulaire d'autorisation, à condition que les données décrites dans ce dossier soient valables pour toutes ces AMM et ne concernent qu'un type de modification spécifique.

§ 2. Si l'AMM est octroyée pour la modification visée à l'article 34, l'AMM précédente est radiée, sans porter atteinte à la date prévue pour la révision quinquennale visée à l'article 37.

§ 3. Le fait que le Ministre ou son délégué ne se soit pas opposé à la modification des termes d'une AMM en application de l'article 33, § 2, ou de l'article 34, ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du titulaire de l'AMM.

§ 4. A moins que le Ministre ou son délégué n'ait imposé un délai plus court, le titulaire de l'AMM assure, au plus tard six mois après l'approbation implicite (article 34, §§ 1<sup>er</sup>, 2 et 4) ou explicite (article 34, § 3) des modifications selon la procédure qui s'y applique respectivement, que les médicaments qui sont mis sur le marché par lui sont adaptés à ces modifications.

**Art. 36.** § 1<sup>er</sup>. Si le titulaire de l'AMM, en application de l'article 6, § 1<sup>quater</sup>, alinéa 7, de la loi sur les médicaments, prend des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement le Ministre ou son délégué. En l'absence d'objection du Ministre ou de son délégué dans les 24 heures suivant la réception de cette information, les mesures de restriction urgentes sont réputées avoir été acceptées.

Le cas échéant, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont mises en œuvre dans un délai déterminé en accord avec le Ministre ou son délégué.

Een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB zoals voorzien in artikel 33, § 2, of in artikel 34, met inbegrip van de nodige documentatie tot staving van de wijziging, rekening houdend met de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen, moet onmiddellijk en in geen geval later dan vijftien dagen na het nemen van deze maatregelen bij de Minister of zijn afgevaardigde ingediend worden.

§ 2. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde dringende beperkende veiligheidsmaatregelen oplegt aan de houder van de VHB, is deze verplicht een aanvraag voor een wijziging van de voorwaarden van de VHB zoals voorzien in artikel 33, § 2 of in artikel 34, met inbegrip van de nodige documentatie tot staving van de wijziging, in te dienen, rekening houdend met de opgelegde dringende beperkende veiligheidsmaatregelen. Deze aanvraag moet onmiddellijk en in geen geval later dan vijftien dagen na het nemen van deze maatregelen bij de Minister of zijn afgevaardigde ingediend worden.

De dringende beperkende veiligheidsmaatregelen worden binnen de met de Minister of zijn afgevaardigde overeengekomen termijn uitgevoerd.

Indien het een VHB betreft waarvoor de aanvraag tot wijziging moet ingediend worden overeenkomstig de procedure bedoeld in artikel 33, § 2, brengt de Minister of zijn afgevaardigde de Europese Commissie en de andere Lidstaten de volgende werkdag na zijn beslissing op de hoogte van de redenen voor het opleggen van deze maatregelen.

#### HOOFDSTUK V. — *Vijfjaarlijkse hernieuwing*

**Art. 37.** § 1. Op aanvraag van de houder van een VHB, ingediend ten minste zes maanden vóór het verstrijken van de geldigheid ervan, kan de VHB voor onbeperkte tijd hernieuwd worden.

Bij de aanvraag moet een geconsolideerde versie van het dossier met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid gevoegd worden, inclusief alle wijzigingen die zijn aangebracht sedert de VHB is verleend. De samenstelling van dit dossier moet conform de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie, zijn.

§ 2. Het onderzoek van de geldigheid van de aanvraag gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 10 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel. De termijn bedoeld in artikel 16 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel is van toepassing, alsook de procedures voor het behandelen van aanvragen tot VHB's bedoeld in de Hoofdstukken II en III van deze Titel van dit Deel.

Zolang de Minister of zijn afgevaardigde zich niet heeft uitgesproken over de hernieuwing van de VHB, blijft deze geldig, onverminderd de artikelen 7, 8 en *8bis*, van de wet op de geneesmiddelen.

de § 3. Indien bij de verlening van de hernieuwing van de VHB bedoeld in §§ 1 en 2, als voorwaarde gesteld wordt dat de hernieuwing van de VHB nog éénmaal voor een beperkte duur van vijf jaar verleend wordt zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>ter</sup>, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, moet de aanvraag tot hernieuwing ingediend worden overeenkomstig § 1.

§ 4. Indien de aanvraag tot hernieuwing niet ingediend werd binnen de in § 1 bepaalde termijn, wordt de procedure bedoeld in artikel 121, § 1, toegepast. Het verstrijken van de geldigheid van de VHB heeft van rechtswege de schrapping ervan tot gevolg.

#### HOOFDSTUK VI. — *Bepalingen ten aanzien van bijzondere soorten geneesmiddelen*

##### *Afdeling I. — Voor homeopathische geneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen*

**Art. 38.** Er wordt een speciale vereenvoudigde registratieprocedure ingesteld voor de homeopathische geneesmiddelen die aan alle volgende voorwaarden voldoen :

- het geneesmiddel is voor oraal of uitwendig gebruik bestemd;
- er is geen specifieke therapeutische indicatie vermeld op het etiket of in de informatie inzake het geneesmiddel;
- de verdunningsgraad is zodanig dat het geneesmiddel gegarandeerd onschadelijk is; in het bijzonder mag het geneesmiddel niet meer dan één deel per 10 000 van het stamproduct bevatten en niet meer dan één honderdste van de kleinste eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de actieve substanties waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch voorschrift moet worden overgelegd.

Une demande de modification des termes de l'AMM telle que prévue à l'article 33, § 2, ou à l'article 34, accompagnée de la documentation nécessaire justifiant la modification et tenant compte des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, doit être transmise au Ministre ou à son délégué sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de ces mesures.

§ 2. Lorsque le Ministre ou son délégué impose des mesures de restriction urgentes au titulaire de l'AMM, celui-ci est tenu de soumettre une demande de modification des termes de l'AMM telle que prévue à l'article 33, § 2 ou à l'article 34, accompagnée de la documentation nécessaire justifiant la modification et tenant compte des mesures de restriction urgentes qui lui ont été imposées. Cette demande doit être transmise au Ministre ou à son délégué sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de ces mesures.

Ces mesures de restriction urgentes sont mises en oeuvre dans un délai déterminé en accord avec le Ministre ou son délégué.

Si ces mesures de restriction urgentes concernent une AMM pour laquelle la demande de modification doit être introduite conformément à la procédure visée à l'article 33, § 2, le Ministre ou son délégué informe, le jour ouvrable suivant sa décision, la Commission européenne et les autres Etats membres des raisons justifiant de telles mesures.

#### CHAPITRE V. — *Renouvellement quinquennal*

**Art. 37.** § 1<sup>er</sup>. L'AMM peut être renouvelée pour une durée illimitée, sur demande du titulaire d'une AMM introduite au moins six mois avant l'expiration de sa validité.

Une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris toutes les modifications introduites depuis l'octroi de l'AMM, doit être jointe à la demande. La composition de ce dossier doit être conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. L'examen de la validité de la demande est effectué conformément aux dispositions de l'article 10 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie. Le délai visé à l'article 16 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie s'applique, de même que les procédures relatives au traitement des demandes d'AMM visées aux Chapitres II et III du présent Titre de la présente Partie.

Sans préjudice des articles 7, 8 et *8bis*, de la loi sur les médicaments, tant que le Ministre ou son délégué ne s'est pas prononcé sur le renouvellement de l'AMM, celle-ci reste valable.

§ 3. Si, lors de l'octroi du renouvellement de l'AMM visé aux §§ 1<sup>er</sup> et 2, il est posé comme condition que le renouvellement de l'AMM n'est octroyé que pour une nouvelle période limitée de cinq ans, ainsi que le prévoit l'article 6, § 1<sup>ter</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, la demande de renouvellement doit être introduite conformément au § 1<sup>er</sup>.

§ 4. Si la demande de renouvellement n'a pas été introduite dans le délai prévu au § 1<sup>er</sup>, la procédure visée à l'article 121, § 1<sup>er</sup>, s'applique. L'expiration de la validité de l'AMM entraîne de plein droit sa radiation.

#### CHAPITRE VI. — *Dispositions relatives à des catégories spécifiques de médicaments*

##### *Section 1<sup>re</sup>. — Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques*

**Art. 38.** Une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale est instaurée pour les médicaments homéopathiques qui remplissent toutes les conditions suivantes :

- voie d'administration orale ou externe;
- absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament;
- degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la souche, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.



**Art. 39.** De criteria en procedurevoorschriften van deze Titel van dit Deel zijn analoog van toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking en meer in het bijzonder artikel 6*bis*, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen en de artikelen 5, § 2, 6, 7, 8, 14, 20, §§ 2 en 3, en 29 tot en met 32, van deze Titel van dit Deel.

De homeopathische geneesmiddelen geregistreerd of vergund overeenkomstig de nationale wetgeving van een andere Lidstaat tot en met 31 december 1993 komen niet in aanmerking voor de toepassing van de procedure bedoeld in de artikelen 20, § 1 t/m 28.

**Art. 40.** De aanvraag tot speciale vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks geneesmiddelen die van hetzelfde homeopathische stamproduct of stamproducten zijn afgeleid. Teneinde in het bijzonder de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de partijen van deze geneesmiddelen aan te tonen dient deze aanvraag vergezeld te gaan van de volgende documenten :

— de wetenschappelijke benaming en/of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van het homeopathische stamproduct of stamproducten onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden;

— een dossier waarin wordt beschreven hoe het homeopathische stamproduct of stamproducten wordt (worden) verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische gebruik met behulp van een gedegen bibliografie wordt onderbouwd;

— het fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëeringsmethoden;

— de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen;

— een afschrift van de eventuele registratiebewijzen of vergunningen die in andere Lidstaten voor dezelfde geneesmiddelen zijn bekomen;

— een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen;

— gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel.

Met het oog op de registratie van homeopathische geneesmiddelen zoals bedoeld in het eerste lid kan vooraf een dossier worden ingediend met gegevens betreffende een bepaalde farmaceutische vorm die gemeenschappelijk is voor een reeks geneesmiddelen die van hetzelfde stamproduct of dezelfde stamproducten zijn afgeleid, of betreffende een bepaald type verdunning dat gemeenschappelijk is voor een reeks geneesmiddelen van die aard.

**Art. 41.** Voor de andere homeopathische geneesmiddelen dan deze bedoeld in artikel 38, bepaalt de Minister op basis van het advies van de HCG, bijzondere voorschriften met betrekking tot het uitvoeren en het beoordelen van de klinische en preklinische beproefing overeenkomstig de beginselen en bijzondere kenmerken van de homeopathische geneeskunde. In dat geval stelt de Minister de Europese Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften. De artikelen 20 tot en met 32 van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel zijn niet van toepassing op deze geneesmiddelen.

Indien de voorschriften bedoeld in het vorige lid niet zijn vastgelegd, worden deze homeopathische geneesmiddelen vergund en geëtiketteerd overeenkomstig de artikelen 5, § 2, en 7 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel alsook overeenkomstig artikel 6*bis*, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 42.** De bepalingen van de Titels IV, V, VI, VII, VIII, IX en X van dit Deel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen. De bepalingen van Titel V van dit Deel zijn evenwel niet van toepassing op de homeopathische geneesmiddelen bedoeld in artikel 38.

*Afdeling II.* — Voor traditionele kruidengeneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen.

**Art. 43.** Er wordt een speciale vereenvoudigde registratieprocedure ingesteld voor de kruidengeneesmiddelen die aan de volgende criteria voldoen, hierna «registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel» genoemd :

a) zij hebben indicaties die uitsluitend passen bij traditionele kruidengeneesmiddelen, die uit hoofde van hun samenstelling en bestemming bedoeld en ontworpen zijn voor gebruik zonder toezicht van een arts om een diagnose te stellen of om een behandeling voor te schrijven of op te volgen;

b) zij zijn uitsluitend bedoeld om met een gespecificeerde concentratie en posologie te worden toegediend;

c) het zijn een geneesmiddelen bestemd voor oraal en/of uitwendig gebruik en/of inhalatie;

**Art. 39.** Les critères et règles de procédure prévus par le présent Titre de la présente Partie sont applicables par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques, à l'exception des dispositions relatives à la preuve de l'effet thérapeutique, et plus particulièrement de l'article 6*bis*, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments et des articles 5, § 2, 6, 7, 8, 14, 20, §§ 2 et 3, et 29 à 32, du présent Titre de la présente Partie.

La procédure prévue aux articles 20, § 1<sup>er</sup>, à 28, ne s'applique pas aux médicaments homéopathiques enregistrés ou autorisés conformément à la législation nationale d'un autre Etat membre jusqu'au 31 décembre 1993.

**Art. 40.** La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). Dans le but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments, les documents suivants sont joints à cette demande :

— la dénomination scientifique et/ou une autre dénomination figurant dans une pharmacopée de la (des) souche(s) homéopathique(s) avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer;

— un dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la (des) souche(s) homéopathique(s) et en justifiant l'usage homéopathique sur base d'une bibliographie adéquate;

— le dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et une description des méthodes de dilution et de dynamisation;

— l'autorisation de fabriquer les médicaments en question;

— une copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres Etats membres;

— une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer;

— les données concernant la stabilité du médicament.

En vue de l'enregistrement de médicaments homéopathiques visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, un dossier contenant une forme pharmaceutique déterminée commune à une série de médicaments obtenus à partir de la ou des mêmes souche(s), ou concernant un type déterminé de dilution commun à une série de médicaments de cette nature peut être introduit au préalable.

**Art. 41.** Pour les médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 38, le Ministre établit, sur base de l'avis de la HCM, des règles particulières relatives à l'exécution et l'évaluation des essais précliniques et cliniques, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique. Dans ce cas, le Ministre notifie à la Commission européenne les règles particulières en vigueur. Les articles 20 à 32 du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie ne s'appliquent pas à ces médicaments.

Si les règles visées à l'alinéa précédent ne sont pas fixées, ces médicaments homéopathiques sont autorisés et étiquetés conformément aux articles 5, § 2, et 7 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et à l'article 6*bis*, §§ 1<sup>er</sup> à 4, de la loi sur les médicaments.

**Art. 42.** Les dispositions des Titres IV, V, VI, VII, VIII, IX et X de la présente Partie s'appliquent aux médicaments homéopathiques. Cependant, les dispositions du Titre V de la présente Partie ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 38.

*Section II.* — Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes.

**Art. 43.** Une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale, ci-après dénommée « enregistrement de l'usage traditionnel », est instaurée pour les médicaments à base de plantes qui répondent à l'ensemble des critères suivants :

a) ils ont des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, de par leur composition et leur destination, sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement;

b) ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés;

c) il s'agit de médicaments destinés à être administrés par voie orale et/ou externe, et/ou par inhalation;

d) de in artikel 45, § 1, onder c), vastgestelde periode van traditioneel gebruik is verstreken;

e) de gegevens over het traditionele gebruik van het geneesmiddel zijn voldoende; met name is gebleken dat het geneesmiddel in de gespecificeerde gebruiksomstandigheden niet schadelijk is en zijn de farmacologische effecten of werkzaamheid van het geneesmiddel op basis van het langdurige gebruik en de ervaring aannemelijk.

**Art. 44.** § 1. Onverminderd artikel 1, § 1, punt 13), van de wet op de geneesmiddelen, laat de aanwezigheid in het kruidengeneesmiddel van vitaminen of mineralen, waarvan de veiligheid op grond van afdoende bewijsstukken gegarandeerd is, onverlet dat het geneesmiddel in aanmerking komt voor registratie overeenkomstig artikel 43, mits de werking van de vitaminen of mineralen die van de actieve kruidenbestanddelen aanvult met betrekking tot de gespecificeerde beweerde indicatie(s).

§ 2. Ingeval de Minister of zijn afgevaardigde echter besluit dat een traditioneel kruidengeneesmiddel aan de criteria voor verlening van een vergunning overeenkomstig artikel 6, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen of voor registratie overeenkomstig artikel 38 van dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel voldoet, zijn de bepalingen van deze Afdeling niet van toepassing.

**Art. 45.** § 1. De aanvraag gaat vergezeld van :

a) de volgende gegevens en bescheiden :

i) de gegevens en bescheiden als bedoeld in artikel 5, § 2, eerste lid, punten 1) tot en met 9), 13) en 14) van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel;

ii) de resultaten van farmaceutische proeven als bedoeld in het eerste streepje van artikel 5, § 2, eerste lid, punt 10), eerste streepje, van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel;

iii) de SKP zonder de in artikel 7, punt 5), van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel, genoemde gegevens;

iv) in geval van combinaties als bedoeld in artikel 1, § 1, punt 6), van de wet op de geneesmiddelen, of artikel 44, § 1, de in artikel 43, onder punt e), bedoelde gegevens betreffende de combinatie als zodanig; indien de afzonderlijke actieve substanties niet voldoende bekend zijn, moeten de gegevens ook betrekking hebben op de afzonderlijke actieve substanties;

b) alle door de aanvrager in een andere lidstaat of in een derde land verkregen vergunningen of registraties om het geneesmiddel in de handel te brengen en bijzonderheden omtrent alle in de Gemeenschap of in een derde land genomen beslissingen om een vergunning of registratie te weigeren en de redenen voor deze beslissingen;

c) bibliografische gegevens of gegevens van deskundigen waaruit blijkt dat het desbetreffende geneesmiddel of een overeenkomstig geneesmiddel gedurende een periode van ten minste dertig jaar voor de datum van de aanvraag in de medische praktijk is gebruikt, waaronder ten minste vijftien jaar in de Gemeenschap. Indien er een aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel is ingediend kan de Minister of zijn afgevaardigde het HMPC verzoeken een advies op te stellen over de geschiktheid van de gegevens ter staving van het langdurige gebruik van het product of van het overeenkomstig product. De Minister of zijn afgevaardigde verstrekt de desbetreffende documentatie ter ondersteuning van zijn verzoek;

d) een bibliografie van de gegevens over de veiligheid samen met een rapport van deskundigen, en op aanvullend verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde, gegevens die nodig zijn om de veiligheid van het geneesmiddel te beoordelen.

Bijlage I bij dit besluit is op analoge wijze van toepassing op de in onder a) bedoelde gegevens en bescheiden.

§ 2. Een overeenkomstig geneesmiddel, als bedoeld in § 1, punt c), wordt gekenmerkt door dezelfde actieve substanties, ongeacht de gebruikte excipiënten, een identieke of vergelijkbare beoogde werking, een gelijkwaardige concentratie en posologie en een identieke of vergelijkbare wijze van toediening als het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend.

§ 3. Aan de vereiste van § 1, punt c), dat dertig jaar gebruik in de medische praktijk moet zijn aangetoond, kan ook dan voldaan zijn, wanneer het product niet op basis van een specifieke vergunning in de handel is gebracht. Zo kan ook aan deze vereiste voldaan zijn, wanneer het aantal of de hoeveelheid van de substanties van het geneesmiddel gedurende die periode is verlaagd.

§ 4. Indien het product minder dan vijftien jaar in de Gemeenschap is gebruikt maar anderszins voor vereenvoudigde registratie in aanmerking komt, verwijst de Minister of zijn afgevaardigde de aanvraag voor dit geneesmiddel naar het HMPC. De Minister of zijn afgevaardigde verstrekt de desbetreffende documentatie ter ondersteuning van de verwijzing.

d) la durée de l'usage traditionnel visée à l'article 45, § 1<sup>er</sup>, point c), est écoulée;

e) les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes; en particulier, l'innocuité du médicament est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

**Art. 44.** § 1<sup>er</sup>. Sans préjudice de l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, point 13), de la loi sur les médicaments, la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le médicament de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément à l'article 43, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des substances actives à base de plantes pour ce qui concerne la ou les indication(s) revendiquée(s).

§ 2. Toutefois, lorsque le Ministre ou son délégué estime qu'un médicament traditionnel à base de plantes répond aux critères d'octroi d'une autorisation conformément à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments ou d'un enregistrement conformément à l'article 38 du présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie, les dispositions la présente Section ne s'appliquent pas.

**Art. 45.** § 1<sup>er</sup>. À la demande sont joints :

a) les renseignements et documents suivants :

i) les renseignements et documents visés à l'article 5, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, points 1) à 9), 13) et 14), du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie;

ii) les résultats des essais pharmaceutiques visés à l'article 5, § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, point 10), premier tiret, du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie;

iii) le RCP sans les données visées à l'article 7, point 5), du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie;

iv) en ce qui concerne les associations visées à l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, point 6), de la loi sur les médicaments, et à l'article 44, § 1<sup>er</sup>, les données visées à l'article 43, point e), relatives à l'association en tant que telle; les données doivent également se référer aux diverses substances actives si elles ne sont pas suffisamment connues;

b) toute autorisation ou tout enregistrement déjà obtenu(e) par le demandeur dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers en vue de la mise sur le marché du médicament et les données relatives aux décisions de refus d'autorisation ou d'enregistrement rendues dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de ces décisions;

c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament concerné ou un médicament équivalent est d'un usage médical d'au moins 30 ans avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été introduite, le Ministre ou son délégué peut demander au HMPC d'émettre un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté de l'usage du produit ou du produit équivalent. Le Ministre ou son délégué transmet les pièces pertinentes à l'appui de sa demande;

d) une étude bibliographique des données de sécurité, accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, en cas de demande complémentaire du Ministre ou de son délégué, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

L'annexe I du présent arrêté s'applique par analogie aux renseignements et documents visés au point a).

§ 2. Un médicament est équivalent, comme indiqué au § 1<sup>er</sup>, point c), lorsqu'il est identique au médicament faisant l'objet de la demande en ce qui concerne les substances actives, quels que soient les excipients utilisés, ou lorsqu'il est identique ou similaire en ce qui concerne l'effet recherché, le dosage ou la posologie et la voie d'administration.

§ 3. L'usage médical trentenaire visé au § 1<sup>er</sup>, point c), est démontré même si la mise sur le marché du produit n'a pas été fondée sur une autorisation spécifique. Il est également établi si le nombre des substances du médicament ou leur dosage a été réduit au cours de cette période de trente ans.

§ 4. Si le produit a été utilisé dans la Communauté depuis moins de quinze ans, mais qu'il peut, par ailleurs, bénéficier de l'enregistrement simplifié, le Ministre ou son délégué soumet la demande pour ce médicament au HMPC. Le Ministre ou son délégué transmet les pièces pertinentes à l'appui de la référence.

Indien het HMPC in het kader van deze paragraaf een communautaire kruidenmonografie opstelt als bedoeld in artikel 16*nonies*, § 3, van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG, neemt de Minister of zijn afgevaardigde deze in aanmerking bij het nemen van zijn definitieve beslissing.

**Art. 46.** § 1. Onverminderd artikel 16*nonies*, § 1, van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG, is Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel van overeenkomstige toepassing op volgens de artikelen 43 en 44 verleende registraties, mits :

a) er overeenkomstig artikel 45, § 4, een communautaire kruidenmonografie is opgesteld, of

b) het kruidengeneesmiddel bestaat uit kruidensubstanties, kruidenpreparaten of combinaties daarvan, die vermeld zijn in de lijst bedoeld in artikel 16*septies* van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG.

§ 2. Voor andere kruidengeneesmiddelen als bedoeld in artikel 43 houdt de CKG bij de beoordeling van een aanvraag als registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel naar behoren rekening met door andere lidstaten overeenkomstig deze Afdeling verleende registraties of vergunningen.

**Art. 47.** § 1. Registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel wordt geweigerd indien de aanvraag niet aan de artikelen 43, 44 en 45, voldoet of indien :

a) de kwalitatieve en/of kwantitatieve samenstelling anders is dan is opgegeven; of

b) de indicaties niet aan de in de artikelen 43 en 44 vastgestelde criteria voldoen; of

c) het geneesmiddel in normale gebruiksomstandigheden schadelijk zou kunnen zijn; of

d) de gegevens over het traditionele gebruik onvoldoende zijn, met name als de farmacologische effecten of de werkzaamheid op basis van het langdurige gebruik en de ervaring niet aannemelijk zijn; of

e) de farmaceutische kwaliteit niet afdoende is aangetoond.

§ 2. De Minister of zijn afgevaardigde brengt de aanvrager, de Europese Commissie en elke bevoegde instantie die hierom vraagt op de hoogte, van elke beslissing die hij neemt om een registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel te weigeren met vermelding van de redenen voor deze weigering.

**Art. 48.** § 1. Indien een aanvraag voor registratie als traditioneel gebruikt geneesmiddel betrekking heeft op een in de in artikel 16*septies*, § 1, van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG bedoelde lijst opgenomen kruidensubstantie, kruidenpreparaat of een combinatie daarvan, behoeven de in artikel 45, § 1, punten b), c) en d), vermelde gegevens niet te worden ingediend. De punten c) en d), van artikel 47, § 1, zijn niet van toepassing.

§ 2. Als een kruidensubstantie, een kruidenpreparaat of een combinatie daarvan niet langer op de in § 1 bedoelde lijst voorkomt, worden de registraties voor kruidengeneesmiddelen die deze substantie bevatten, verleend overeenkomstig § 1, van rechtswege ingetrokken na drie maanden, tenzij binnen deze periode de in artikel 45, § 1, bedoelde gegevens en bescheiden worden ingediend.

**Art. 49.** De criteria en procedurevoorschriften van deze Titel van dit Deel zijn analogoos van toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor traditionele kruidengeneesmiddelen, met uitzondering van de bepalingen van artikel 6*bis*, §§ 1 tot en met 4, van de wet op de geneesmiddelen en de artikelen 5, § 2, 6, 7, 14, 17 en 20, §§ 2 en 3, van deze Titel van dit Deel.

De bepalingen van de Titels III, IV, V, VI, VII, VIII, IX en van dit Deel zijn van toepassing op de traditionele kruidengeneesmiddelen.

**Art. 50.** Wanneer communautaire kruidenmonografieën in de zin van artikel 16*nonies* van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG zijn opgesteld, moet de CKG ze bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking nemen. Wanneer nog geen dergelijke communautaire kruidenmonografie is opgesteld, mag naar andere geschikte monografieën, publicaties of gegevens worden verwezen.

Wanneer een nieuwe communautaire kruidenmonografie is opgesteld, onderzoekt de houder van de registratie of het nodig is het registratiedossier dienovereenkomstig te wijzigen. De houder van de registratie stelt de CKG van dergelijke wijzigingen in kennis.

Si, dans le cadre du présent paragraphe, le HMPC établit une monographie communautaire de plantes médicinales telle que prévue à l'article 16*nonies*, § 3, de la Directive 2001/83/CE susmentionnée, le Ministre ou son délégué en tient dûment compte lorsqu'il prend sa décision finale.

**Art. 46.** § 1<sup>er</sup>. Sans préjudice de l'article 16*nonies*, § 1<sup>er</sup>, de la Directive 2001/83/CE susmentionnée le Chapitre III du présent Titre de la présente Partie s'applique par analogie aux enregistrements octroyés conformément aux articles 43 et 44, à condition :

a) qu'une monographie communautaire de plantes ait été établie conformément à l'article 45, § 4, ou;

b) que le médicament à base de plantes soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations de celles-ci, inscrites sur la liste visée à l'article 16*septies* de la Directive 2001/83/CE susmentionnée.

§ 2. Pour les autres médicaments à base de plantes visés à l'article 43, la CMP, lorsqu'elle évalue une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, tient dûment compte des enregistrements ou des autorisations octroyées par d'autres Etats membres conformément à la présente Section.

**Art. 47.** § 1<sup>er</sup>. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme aux articles 43, 44 ou 45, ou si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

a) la composition qualitative et/ou quantitative ne correspond pas à celle qui est déclarée; ou

b) les indications ne sont pas conformes aux conditions établies aux articles 43 et 44; ou

c) le médicament pourrait être nocif dans les conditions normales d'emploi; ou

d) les données sur l'usage traditionnel sont insuffisantes, en particulier si les effets pharmacologiques ou l'efficacité ne sont pas plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience; ou

e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante.

§ 2. Le Ministre ou son délégué notifie au demandeur, à la Commission européenne et, sur demande, aux autorités compétentes, les décisions de refus d'enregistrement de l'usage traditionnel adoptées par lui et leurs motifs.

**Art. 48.** § 1<sup>er</sup>. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur la liste visée à l'article 16*septies*, § 1<sup>er</sup>, de la Directive 2001/83/CE susmentionnée, les données visées à l'article 45, § 1<sup>er</sup>, points b), c) et d), ne doivent pas être fournies. Les points c) et d), de l'article 47, § 1<sup>er</sup>, ne s'appliquent pas.

§ 2. Si une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de substances est retirée de la liste visée au § 1<sup>er</sup>, les enregistrements de médicaments à base de plantes contenant cette substance, octroyés au titre du § 1<sup>er</sup>, sont retirés de plein droit après trois mois, à moins que les renseignements et documents visés à l'article 45, § 1<sup>er</sup>, ne soient présentés pendant cette période.

**Art. 49.** Les critères et les règles de procédure prévus par le présent Titre de la présente Partie s'appliquent par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments traditionnels à base de plantes, à l'exception des dispositions de l'article 6*bis*, §§ 1<sup>re</sup> à 4, de la loi sur les médicaments et des articles 5, § 2, 6, 7, 14, 17 et 20, §§ 2 et 3, du présent Titre de la présente Partie.

Les dispositions des Titres III, IV, V, VI, VII, VIII, IX et de la présente Partie s'appliquent aux médicaments traditionnels à base de plantes.

**Art. 50.** Dès leur établissement, les monographies communautaires de plantes médicinales au sens de l'article 16*nonies* de la Directive 2001/83/CE susmentionnée sont prises en compte par la CMP lorsqu'elle examine une demande. Lorsqu'aucune monographie communautaire de plantes médicinales n'a encore été établie, il est possible de se référer à d'autres monographies, publications ou données appropriées.

Dès l'établissement d'une nouvelle monographie communautaire de plantes, le titulaire de l'enregistrement détermine s'il est nécessaire de modifier le dossier d'enregistrement en conséquence. Le titulaire de l'enregistrement notifie toute modification éventuelle à la CMP.



*Afdeling III. — Bijzondere bijkomende bepalingen betreffende radiofarmaceutica*

**Art. 51.** Afgezien van de in artikel 5 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en in artikel 6bis, § 1, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen vermelde voorwaarden moet een aanvraag om een VHB van een radio-nuclidegenerator eveneens de volgende gegevens en bescheiden bevatten :

— een algemene beschrijving van het systeem tezamen met een gedetailleerde beschrijving van de substanties ervan die van invloed kunnen zijn op de samenstelling of de kwaliteit van het dochternuclidepreparaat;

— kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de elutie of van het sublimaat.

*Afdeling IV. — Bijzondere bijkomende bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen*

**Art. 52.** § 1. Afgezien van de in artikel 5 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en in artikel 6bis, § 1, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen vermelde voorwaarden, dienen bij elke aanvraag tot VHB betreffende een uit menselijk bloed of plasma bereid geneesmiddel volgende gegevens en bescheiden te worden gevoegd :

1° de beschrijving van de genomen maatregelen opdat het bloed of plasma dat gebruikt wordt bij de vervaardiging van het geneesmiddel geen overdracht van besmettelijke ziekten zou kunnen verwekken, inzonderheid de gegevens betreffende de herkomst van het bloed of plasma alsook de genomen maatregelen ter selectie en controle van de donors;

2° de beschrijving van de gebruikte methode ter beperking of uitschakeling van ziekteverwekkende virussen die door het uit menselijk bloed of plasma vervaardigde geneesmiddel kunnen worden overgebracht;

3° de beschrijving van de deugdelijk gevalideerde fabricage- en zuiveringsprocessen die worden toegepast bij de vervaardiging van het geneesmiddel.

Zij dienen continu de conformiteit van de partijen te waarborgen en voor zover dit op grond van de techniek mogelijk is, de afwezigheid van specifieke virale besmettingen te waarborgen.

§ 2. De donors en centra voor afname van menselijk bloed en plasma gebruikt bij de vervaardiging van het geneesmiddel, moeten steeds duidelijk te identificeren zijn, bijvoorbeeld bij middel van een code.

De naam van de donor mag niet worden gebruikt.

§ 3. In afwijking van §§ 1 en 2, indien de aanvraag tot VHB een geneesmiddel betreft dat geniet van de afwijking voorzien in het koninklijk besluit van 19 april 1996 tot afwijking van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong, verschaft de aanvrager de nodige elementen om vast te stellen dat de wetgeving van het land waar het bloed of plasma afgenomen wordt, dat voor de fabricage van het geneesmiddel dient, garanties van kwaliteit en veiligheid biedt die gelijkwaardig zijn aan deze die de voornoemde wet verzekert wat het afnemen betreft.

In dit geval, teneinde haar advies uit te brengen, gaat de CGH na of de elementen van het dossier van de aanvraag tot VHB en de inlichtingen bedoeld in het eerste lid de kwaliteit en de veiligheid van het geneesmiddel waarborgen.

De bepalingen van deze paragraaf zijn eveneens van toepassing op :

— geneesmiddelen in de fabricage waarvan bloedderivaten van menselijke oorsprong gebruikt worden;

— geneesmiddelen waaraan bloedderivaten van menselijke oorsprong worden toegevoegd.

**TITEL III. — Etikettering en bijsluiter**

**HOOFDSTUK I. — Buitenverpakking en primaire verpakking**

**Art. 53.** § 1. Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld :

1) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen; voor geneesmiddelen die maximaal drie actieve substanties bevatten, moet ook de algemene internationale benaming (INN) worden vermeld of, indien deze niet bestaat, de gangbare algemene benaming;

2) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

*Section III. — Dispositions complémentaires particulières relatives aux médicaments radiopharmaceutiques*

**Art. 51.** Outre les exigences figurant à l'article 5 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et à l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, une demande d'AMM pour un générateur de radionucléides doit également comporter les renseignements et documents suivants :

— une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des substances du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation;

— les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou sublimé.

*Section IV. — Dispositions complémentaires particulières aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains*

**Art. 52.** § 1<sup>er</sup>. Outre les exigences figurant à l'article 5 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et à l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, une demande d'AMM pour un médicament dérivé du sang ou du plasma humains doit être comporter les renseignements et documents suivants :

1° la description des mesures prises pour que le sang ou le plasma utilisé pour la fabrication du médicament ne puisse pas être à l'origine de la transmission de maladies infectieuses, notamment les informations relatives à l'origine du sang ou du plasma et aux mesures prises en matière de sélection et de contrôle des donneurs;

2° la description de la méthode utilisée pour réduire ou éliminer les virus pathogènes susceptibles d'être transmis par le médicament dérivé du sang ou du plasma humains;

3° la description des procédés de fabrication et de purification dûment validés qui sont utilisés pour la fabrication du médicament.

Ils doivent permettre d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir, dans la mesure où l'état de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique.

§ 2. Les donneurs et les centres de prélèvement du sang et du plasma humains utilisés dans la fabrication du médicament doivent toujours être clairement identifiables, par exemple au moyen d'un code.

Le nom du donneur ne peut être utilisé.

§ 3. Par dérogation aux §§ 1<sup>er</sup> et 2, lorsque la demande d'AMM concerne un médicament bénéficiant de la dérogation prévue par l'arrêté royal du 19 avril 1996 portant dérogation aux dispositions de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine, le demandeur fournit les éléments nécessaires pour établir que la législation du pays où est prélevé le sang ou le plasma servant à la fabrication du médicament, offre des garanties de qualité et de sécurité équivalentes à celles qu'assure la loi précitée en ce qui concerne le prélèvement.

Dans ce cas, pour émettre son avis, la CMH vérifie si les éléments du dossier de la demande d'AMM et les informations visés à l'alinéa 1<sup>er</sup> garantissent la qualité et la sécurité du médicament.

Les dispositions du présent paragraphe s'appliquent également :

— aux médicaments dans la fabrication desquels sont intervenus des dérivés du sang humain;

— aux médicaments auxquels sont ajoutés des dérivés du sang humain.

**TITRE III. — Etiquetage et notice**

**CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Emballage extérieur et conditionnement primaire**

**Art. 53.** § 1<sup>er</sup>. L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes :

1) le nom du médicament suivi de son dosage et de sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); lorsque le médicament contient jusqu'à trois substances actives, la dénomination commune internationale (INN) ou, si celle-ci n'existe pas, la dénomination commune usuelle;

2) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

3) de farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of doseringseenheden;

4) een lijst van excipiënten met een algemeen bekende werking of een algemeen bekend effect die in de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie nader worden omschreven. Wanneer het evenwel gaat om een injecteerbaar product, een topicum of oogwater, moeten alle excipiënten vermeld worden;

5) de wijze van gebruik en eventueel de wijze van toediening. Daarbij moet ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

6) een speciale waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en buiten het zicht van kinderen dient te worden gehouden;

7) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is;

8) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);

9) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

10) eventueel de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsmede het vermelden van eventueel bestaande inzamelingsystemen;

11) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB en, in voorkomend geval, de naam of handelsnaam van de door de houder van de VHB aangewezen vertegenwoordiger;

12) het nummer van de VHB;

13) het nummer van de fabricagepartij;

14) voor geneesmiddelen waarvoor geen voorschrift vereist is, een gebruiksaanwijzing.

De verschillende rubrieken van de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, de primaire verpakking worden ingevuld overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

§ 2. De naam van het geneesmiddel dient op de buitenverpakking, of indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking in brailleschrift te worden vermeld overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

§ 3. De houder van de VHB stelt de bijsluiter, op verzoek van patiëntenorganisaties, beschikbaar in voor blinden en slechtzienden geschikte formaten overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

**Art. 54.** § 1. Op andere primaire verpakkingen dan de in de §§ 2 en 3, genoemde, moeten de gegevens bepaald in artikel 53 worden vermeld.

§ 2. Op primaire blisterverpakkingen die geplaatst zijn in een buitenverpakking welke aan de bepalingen van de artikelen 53 en 56 voldoet, moeten tenminste de volgende gegevens worden vermeld :

— de naam van het geneesmiddel, zoals bedoeld in artikel 53, punt 1);

— de naam of handelsnaam van de houder van de VHB;

— de uiterste gebruiksdatum;

— het nummer van de fabricagepartij.

De Minister of zijn afgevaardigde kan voor deze verpakkingen afwijking verlenen inzake het verplicht vermelden van alle bovenvermelde gegevens bij het toekennen van de VHB op gemotiveerd verzoek van de aanvrager indien dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

§ 3. Op primaire kleine verpakkingen waarop het niet mogelijk is de in de artikelen 53 en 56 bedoelde informatie aan te brengen, moeten ten minste de volgende gegevens worden vermeld :

— de naam van het geneesmiddel zoals bedoeld in artikel 53, punt 1), en, zo nodig, de wijze van toediening;

— de wijze van gebruik;

3) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise;

4) une liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire et qui sont décrits dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne » telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés;

5) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace doit être prévu pour indiquer la posologie prescrite;

6) une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants;

7) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

8) l'indication claire de la date de péremption (mois/année);

9) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

10) le cas échéant, les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, ainsi que la référence à un éventuel système de collecte mis en place;

11) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM et, le cas échéant, le nom ou raison sociale du représentant désigné par le titulaire de l'AMM;

12) le numéro de l'AMM;

13) le numéro du lot de fabrication;

14) l'indication des utilisations pour les médicaments non soumis à prescription.

Les diverses rubriques de l'emballage extérieur ou, à défaut, du conditionnement primaire sont remplies conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. Le nom du médicament doit également figurer en braille sur l'emballage extérieur ou, à défaut, sur le conditionnement primaire, conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 3. A la demande des organisations de patients, le titulaire de l'AMM rend la notice disponible dans des formats appropriés pour les aveugles et les mal-voyants conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 54.** § 1<sup>er</sup>. Les conditionnements primaires autres que ceux visés aux §§ 2 et 3, doivent porter les mentions prévues à l'article 53.

§ 2. Lorsqu'ils sont contenus dans un emballage extérieur conforme aux dispositions des articles 53 et 56, les conditionnements primaires qui se présentent sous forme de blister doivent porter au moins les mentions suivantes :

— le nom du médicament tel que prévu à l'article 53, point 1);

— le nom ou la raison sociale du titulaire de l'AMM;

— la date de péremption;

— le numéro du lot de fabrication.

Pour ces conditionnements, le Ministre ou son délégué peut, lors de l'octroi de l'AMM, sur demande motivée du demandeur, dispenser celui-ci de l'obligation d'indiquer toutes les mentions précitées, à condition que cela soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 3. Les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues aux articles 53 et 56 doivent porter au moins les mentions suivantes :

— le nom du médicament tel que prévu à l'article 53, point 1), et, si nécessaire, la voie d'administration;

— le mode d'administration;

- de uiterste gebruiksdatum;
- het nummer van de fabricagepartij;
- de inhoud, uitgedrukt in gewicht, in volume of in eenheden.

De Minister of zijn afgevaardigde kan voor deze verpakkingen afwijking verlenen inzake het verplicht vermelden van alle bovenvermelde gegevens bij het toekennen van de VHB op gemotiveerd verzoek van de aanvrager indien dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

#### HOOFDSTUK II. — *Bijsluiter*

**Art. 55.** § 1. De bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig de SKP en bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens :

- 1) ter identificatie van het geneesmiddel :
  - a) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm, en in voorkomend geval de vermelding zuigelingen, kinderen of volwassenen. Wanneer het geneesmiddel slechts één actieve substantie bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;
  - b) de farmacotherapeutische categorie of het soort werking, in voor de patiënt gemakkelijk te begrijpen bewoordingen;
- 2) de therapeutische indicaties;
- 3) de informatie die noodzakelijk is voordat het geneesmiddel wordt gebruikt :
  - a) contra — indicaties;
  - b) de nodige voorzorgsmaatregelen bij gebruik;
  - c) interacties met geneesmiddelen en andere interacties (bijvoorbeeld : alcohol, tabak, voedingsmiddelen) die de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden;
  - d) speciale waarschuwingen;
- 4) de aanwijzingen die nodig en gebruikelijk zijn voor een goed gebruik, in het bijzonder :
  - a) de dosering;
  - b) de wijze van gebruik en, zo nodig, de wijze van toediening;
  - c) de toedieningsfrequentie, waarbij zo nodig het juiste tijdstip waarop het geneesmiddel kan of moet worden toegediend, wordt vermeld;

en in voorkomend geval, afhankelijk van de aard van het geneesmiddel :

  - d) de duur van de behandeling, indien hiervoor een beperking geldt;
  - e) maatregelen in geval van overdosering (bijvoorbeeld symptomen, eerste hulp);
  - f) maatregelen indien één of meer doses niet zijn toegediend;
- g) indien nodig, de aanduiding dat er ontweningsverschijnselen kunnen optreden;
- h) een specifieke aanbeveling om, indien nodig, de arts of de apotheker te raadplegen voor nadere informatie omtrent het gebruik van het geneesmiddel;
- 5) een beschrijving van de bijwerkingen die kunnen optreden bij normaal gebruik van het geneesmiddel en, indien nodig, van de maatregelen die dan moeten worden getroffen; de patiënt moet met name uitdrukkelijk worden verzocht zijn arts of apotheker elke bijwerking mede te delen die niet in de bijsluiter wordt genoemd;
- 6) een verwijzing naar de uiterste gebruiksdatum op de verpakking met :
  - a) een waarschuwing tegen overschrijding van inname van het geneesmiddel na deze datum;
  - b) zo nodig, bijzondere voorzorgsmaatregelen in verband met de bewaring;
  - c) in voorkomend geval, een waarschuwing tegen bepaalde zichtbare tekenen van bederf;
  - d) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel : de volledige kwalitatieve samenstelling (actieve substanties en excipiënten) en de kwantitatieve samenstelling (actieve substanties) van het geneesmiddel, met gebruikmaking van de algemene benamingen;
  - e) voor elke aandieningsvorm van het geneesmiddel : de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of doseringseenheden;

- la date de péremption;
- le numéro du lot de fabrication;
- le contenu en poids, en volume ou en unités.

Pour ces conditionnements, le Ministre ou son délégué peut, lors de l'octroi de l'AMM, sur demande motivée du demandeur, dispenser celui-ci de l'obligation d'indiquer toutes les mentions précitées, à condition que cela soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

#### CHAPITRE II. — *Notice*

**Art. 55.** § 1<sup>er</sup>. La notice est établie en conformité avec le RCP et comporte, dans cet ordre, les données suivantes :

- 1) pour l'identification du médicament :
  - a) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune doit figurer lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et que sa dénomination est un nom de fantaisie;
  - b) la catégorie pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles pour le patient;
- 2) les indications thérapeutiques;
- 3) une liste des informations nécessaires avant la prise du médicament :
  - a) les contre-indications;
  - b) les précautions d'emploi appropriées;
  - c) les interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments), susceptibles d'affecter l'action du médicament;
  - d) les mises en garde spéciales;
- 4) les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier :
  - a) la posologie;
  - b) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration;
  - c) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;

et, le cas échéant, selon la nature du médicament :

  - d) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;
  - e) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, conduites d'urgence);
  - f) l'attitude à adopter au cas où la prise d'une ou plusieurs doses a été omise;
  - g) l'indication, si nécessaire, du risque d'un syndrome de sevrage;
- h) la recommandation spécifique à consulter le médecin ou le pharmacien pour tout éclaircissement concernant l'utilisation du médicament;
- 5) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre; le patient devrait être expressément invité à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice;
- 6) un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec :
  - a) une mise en garde contre la prise du médicament au-delà de cette date;
  - b) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation;
  - c) si nécessaire, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;
  - d) la composition qualitative complète (en substances actives et en excipients) et la composition quantitative (substances actives), en utilisant les dénominations communes, pour chaque présentation du médicament;
  - e) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises, pour chaque présentation du médicament;



f) naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB en, in voorkomend geval, de namen van zijn aangewezen vertegenwoordiger(s), met inbegrip van deze in andere lidstaten;

g) naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de fabrikant;

7) indien het geneesmiddel overeenkomstig de artikelen 20 tot en met 32 van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel onder verschillende namen in de betrokken Lidstaten is vergund : een lijst van de verschillende namen waaronder het geneesmiddel in deze lidstaten is vergund;

8) de datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien.

§ 2. Bij de in § 1, punt 3), bedoelde informatie :

1) moet rekening worden gehouden met de bijzondere situatie van bepaalde gebruikersgroepen (kinderen, vrouwen tijdens zwangerschap of lactatie, bejaarden, personen die aan specifieke ziekten lijden);

2) moeten, indien nodig, de mogelijke effecten van de behandeling op de rijvaardigheid of op het vermogen om bepaalde machines te bedienen, worden vermeld;

3) moet de lijst van de excipiënten worden vermeld waarvan de kennis belangrijk is om het geneesmiddel doelmatig en veilig te kunnen gebruiken; de lijst wordt in de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie nader omschreven.

### HOOFDSTUK III. — *Specifieke bepalingen*

**Art. 56.** § 1. De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 53 en in artikel 55, § 1, genoemde gegevens, tekens of pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die niet tegenstrijdig is met de SKP en nuttig is voor de patiënt, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben.

§ 2. De Minister of zijn afgevaardigde kan toestaan of eisen dat voor geneesmiddelen die een VHB verkregen hebben krachtens bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004 de buitenverpakking aanvullende informatie bevat over de verspreiding, het bezit, de verkoop of de eventuele voorzorgsmaatregelen, mits deze informatie niet in strijd is met het Gemeenschapsrecht of met de voorwaarden voor het verlenen van de VHB en mits de informatie geen verkoopbevorderend karakter heeft en in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

Naast de vermeldingen bedoeld in artikel 53 moeten, indien van toepassing, de volgende gegevens aangebracht worden :

— het wettelijke regime voor het afleveren aan de patiënt overeenkomstig artikel 61 van Titel IV van dit Deel;

— gegevens ter identificatie en authenticering, overeenkomstig de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaapmiddelen en verdoevende middelen, psychotrope stoffen, ontsmettingsstoffen en antiseptica en van de stoffen die kunnen gebruikt worden voor de illegale vervaardiging van verdoevende middelen en psychotrope stoffen en haar uitvoeringsbesluiten.

§ 3. Voor geneesmiddelen waarvoor krachtens bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004 een VHB is verleend, moet de aanvullende informatie worden opgenomen in een blauwomlijnd kader, zodat deze duidelijk van de in artikel 53 en in artikel 55 bedoelde informatie gescheiden is. Dit in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 57.** § 1. De buitenverpakking en de primaire verpakking waarin zich geneesmiddelen bevinden die radionucliden bevatten, moeten worden geëtiketteerd in overeenstemming met de voorschriften voor het veilig vervoer van radioactieve stoffen, die zijn vastgesteld door het Internationaal Agentschap voor Atoomenergie. Daarenboven moet de etikettering aan de bepalingen van de §§ 2 en 3 voldoen.

§ 2. Het etiket op de beschermende verpakking moet de in artikel 53 genoemde gegevens bevatten. Daarenboven moet op het etiket op de beschermende verpakking een volledige toelichting worden gegeven inzake de codes die op de ampul worden gebruikt en moet, zo nodig, voor een bepaalde tijd en datum, worden vermeld welke de hoeveelheid radioactiviteit per dosis of per ampul is alsook hoeveel capsules of, voor vloeistoffen, hoeveel millimeter zich in de primaire verpakking bevindt.

f) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM et, le cas échéant, le nom de son/ses représentant(s) désigné(s), en ce compris ceux établis dans d'autres Etats membres;

g) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du fabricant;

7) lorsque le médicament est autorisé conformément aux articles 20 à 32 du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie sous des noms différents dans les Etats membres concernés, une liste des différents noms sous lesquels le médicament est autorisé dans ces Etats membres;

8) la date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

§ 2. L'énumération prévue au § 1<sup>er</sup>, point 3), doit :

1) tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs (enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques);

2) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler des machines;

3) inclure la liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation sûre et efficace du médicament et qui est prévue dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

### CHAPITRE III. — *Dispositions particulières*

**Art. 56.** § 1<sup>er</sup>. L'emballage extérieur et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 53 et à l'article 55, § 1<sup>er</sup>, ainsi que d'autres informations compatibles avec le RCP et utiles pour le patient, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel.

§ 2. Pour les médicaments qui ont obtenu une AMM en vertu du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, le Ministre ou son délégué peut autoriser ou exiger que l'emballage extérieur comporte des informations supplémentaires en ce qui concerne la distribution, la détention, la vente ou les mesures de précaution éventuelles, à condition que ces informations ne soient pas contraires au droit communautaire ou aux termes de l'AMM, qu'elles n'aient aucun caractère promotionnel et qu'elles soient conformes aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

Outre les mentions visées à l'article 53, doivent également figurer les informations suivantes dans les cas où elles s'appliquent :

— l'indication du statut légal de délivrance au patient, conformément à l'article 61 du Titre IV de la présente Partie;

— l'identification et l'authenticité, conformément à la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, psychotropes, désinfectantes ou antiseptiques et des substances pouvant servir à la fabrication illicite de substances stupéfiantes et psychotropes, et à ses arrêtés d'exécution.

§ 3. Pour les médicaments qui ont obtenu une AMM en vertu du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, les informations supplémentaires doivent figurer dans un encadré à liseré bleu de manière à être clairement séparées des informations visées à l'article 53 et à l'article 55, et ce conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 57.** § 1<sup>er</sup>. L'emballage extérieur et le conditionnement primaire de médicaments contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations de l'Agence internationale de l'énergie atomique sur la sécurité du transport des matériaux radioactifs. De plus, l'étiquetage doit répondre aux dispositions énoncées aux §§ 2 et 3.

§ 2. L'étiquetage du blindage de protection doit comporter les renseignements mentionnés à l'article 53. En outre, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et, pour une heure et une date données, indiquer, si nécessaire, la quantité totale ou unitaire de radioactivité et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millimètres contenus dans le conditionnement primaire.

§ 3. Op de ampul moet een etiket zijn aangebracht met de volgende informatie :

- de naam of de code van het geneesmiddel, daarbij inbegrepen de naam of het scheikundig symbool van de radionuclide,
- de identificatie en uiterste gebruiksdatum van de partij,
- het internationale symbool voor radioactiviteit,
- de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de fabrikant,
- de hoeveelheid radioactiviteit, zoals aangegeven in § 2.

§ 4. Bij de verpakking van radiofarmaceutica, radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica dient een gedetailleerde bijsluiter gevoegd te zijn. De tekst van deze bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig het bepaalde in artikel 55. Daarenboven moeten in de bijsluiter alle voorzorgsmaatregelen zijn vermeld die door de gebruiker en de patiënt gedurende de bereiding en toediening van het geneesmiddel moeten worden getroffen alsook speciale voorzorgsmaatregelen voor de vernietiging van de verpakking en van de niet gebruikte inhoud ervan.

**Art. 58.** De buitenverpakking en de primaire verpakking waarin zich geneesmiddelen bevinden die als actieve substantie stabiele plasmaderivaten van menselijke oorsprong bevatten, moeten voorzien zijn van een unieke code waarvan de Minister de samenstelling bepaalt. Deze code wordt op elk van deze verpakkingen aangebracht op één niet-afneembaar etiket en op twee afneembare etiketten.

Op verzoek van het FAGG moet de houder van de VHB per geneesmiddel een overzicht kunnen verstrekken van de codes bedoeld in het eerste lid die werden aangebracht op de in de handel gebrachte verpakkingen. Het FAGG bepaalt de periode waarop dit overzicht betrekking moet hebben. Deze periode kan de vijf jaar niet overschrijden.

**Art. 59.** Onverminderd artikel 60 moeten homeopathische geneesmiddelen geëtiketteerd worden overeenkomstig deze Titel van dit Deel en moet op het etiket duidelijk leesbaar worden vermeld dat het om een homeopathisch geneesmiddel gaat.

**Art. 60.** § 1. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 38 van Hoofdstuk VI van Titel II van dit Deel bedoelde geneesmiddelen worden verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht :

- de wetenschappelijke benaming van het homeopathisch stamproduct of stamproducten, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van een overeenkomstig artikel 1, § 1, 5), van de wet op de geneesmiddelen gebruikte farmacopee; indien het homeopathische geneesmiddel is samengesteld uit verschillende homeopathische stamproducten, kan de wetenschappelijke benaming van deze stamproducten in de etikettering worden aangevuld met een fantasienaam;
- de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de registratie en, in voorkomend geval, van de fabrikant;
- de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, wijze van toediening;
- een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand / jaar);
- de farmaceutische vorm;
- de inhoud van het handelsspecimen;
- zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring;
- zo nodig een bijzondere waarschuwing;
- het nummer van de fabricagepartij;
- het registratienummer;
- de vermelding « homeopathisch geneesmiddel zonder specifieke therapeutische indicaties » die duidelijk aangebracht is;
- een waarschuwing waarbij de gebruiker wordt geadviseerd een arts te raadplegen indien de klachten aanhouden.

§ 2. Op de kleine primaire verpakkingen waarop het niet mogelijk is de in § 1 bedoelde informatie aan te brengen, moeten tenminste de gegevens bedoeld onder het eerste, derde, vierde, zesde, negende en elfde streepje van de in § 1 bedoelde informatie aangebracht worden.

§ 3. Onverminderd de vereisten van de artikelen 53 tot en met 56 moet iedere etikettering en bijsluiter voor traditionele kruidengeneesmiddelen tevens een verklaring bevatten dat :

- het om een traditioneel kruidengeneesmiddel gaat voor gebruik bij een of meer met name genoemde indicaties, uitsluitend op basis van langdurig gebruik; en

§ 3. L'étiquetage du flacon doit comporter les renseignements suivants :

- le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide;
- l'identification du lot et la date de péremption;
- le symbole international de la radioactivité;
- les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du fabricant;
- la quantité de radioactivité comme spécifié au § 2.

§ 4. Une notice détaillée doit être jointe à l'emballage des médicaments radiopharmaceutiques, des générateurs de radionucléides, des trousseaux de radionucléides ou des précurseurs de radionucléides. Le texte de cette notice doit être établi conformément à l'article 55. En outre, la notice doit inclure les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du médicament et les précautions spéciales pour l'élimination de l'emballage et de ses contenus non utilisés.

**Art. 58.** L'emballage extérieur et le conditionnement primaire de médicaments contenant comme substance active des dérivés stables de plasma d'origine humaine doivent être munis d'un code unique dont le Ministre détermine la composition. Ce code est apposé sur chacun de ces conditionnements au moyen d'une étiquette non détachable et de deux étiquettes détachables.

A la demande de l'AFMPS, le titulaire de l'AMM doit pouvoir fournir par médicament un relevé des codes visés à l'alinéa 1<sup>er</sup> qui ont été apportés sur les conditionnements mis sur le marché. L'AFMPS détermine la période à laquelle doit se rapporter ce relevé. Cette période ne peut pas dépasser cinq ans.

**Art. 59.** Sans préjudice des dispositions de l'article 60, les médicaments homéopathiques doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent Titre de la présente Partie et identifiés par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles.

**Art. 60.** § 1<sup>er</sup>. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 38 du Chapitre VI du Titre II de la présente Partie portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes :

- la dénomination scientifique de la ou des souches, suivie du degré de dilution en employant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, 5), de la loi sur les médicaments; si le médicament homéopathique est composé de plusieurs souches, la dénomination scientifique des souches dans l'étiquetage peut être complétée par un nom de fantaisie;
- les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant;
- le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration;
- l'indication claire de la date de péremption (mois/année);
- la forme pharmaceutique;
- la contenance du modèle de vente;
- les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;
- la mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;
- le numéro du lot de fabrication;
- le numéro d'enregistrement;
- la mention apparente « médicament homéopathique sans indications thérapeutiques spécifiques »;
- un avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent.

§ 2. Les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues au § 1<sup>er</sup>, doivent porter au minimum les informations prévues au premier, troisième, quatrième, sixième, neuvième et onzième tiret du § 1<sup>er</sup>.

§ 3. Outre ce qui est exigé aux articles 53 à 56, l'étiquetage et la notice des médicaments traditionnels à base de plantes contiennent une mention indiquant :

- qu'il s'agit d'un médicament traditionnel à base de plantes ayant une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage; et

— de gebruiker een arts of een gekwalificeerd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet raadplegen als de symptomen tijdens het gebruik van het geneesmiddel aanhouden of als zich niet in de bijsluitende vermeldde bijwerkingen voordoen.

De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de etikettering en de bijsluitende ook de aard van de desbetreffende traditie vermelden.

#### TITEL IV. — *Indeling van de geneesmiddelen*

**Art. 61.** Geneesmiddelen worden aan een voorschrift onderworpen indien zij :

— ook bij normaal gebruik, direct of indirect gevaar kunnen opleveren wanneer zij zonder toezicht van een arts worden gebruikt;

— vaak en in zeer ruime mate onder abnormale omstandigheden gebruikt worden, en daardoor de gezondheid direct of indirect in gevaar kan komen;

— substanties of bereidingen op basis van dergelijke substanties bevatten waarvan de werking en/of bijwerkingen nader bestudeerd moeten worden;

— behoudens uitzondering, door een arts worden voorgeschreven om parenteraal te worden toegediend.

**Art. 62.** Geneesmiddelen kunnen worden ingedeeld in de subcategorie van aan een medisch voorschrift met bijzondere vermeldingen onderworpen geneesmiddelen op basis van één van de volgende criteria :

— het geneesmiddel bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, een substantie welke volgens het Enkelvoudig Verdrag inzake verdoovende middelen, opgemaakt te New York op 30 maart 1961 en goedgekeurd bij de wet van 20 augustus 1969 als verdoovend middel is geklasseerd of volgens het Verdrag inzake psychotrope stoffen en de Bijlagen, opgemaakt te Wenen op 21 februari 1971 en goedgekeurd bij de wet van 25 juni 1992 als psychotrope stof is geklasseerd, of bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling werd verleend, een substantie die conform bovenvermelde Verdragen als dusdanig is geklasseerd in het koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies of in het koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdoovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies;

— het geneesmiddel kan, bij abnormaal gebruik, belangrijke risico's van geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenverslaving of oneigenlijk gebruik voor onwettige doeleinden opleveren;

— het geneesmiddel bevat een substantie die vanwege haar nieuwheid of eigenschappen uit voorzorg als behorend tot de onder het tweede streepje bedoelde groep zou kunnen worden beschouwd.

**Art. 63.** De geneesmiddelen kunnen worden ingedeeld in de subcategorie van aan een beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddelen op basis van één van de volgende criteria :

— het geneesmiddel wordt, wegens zijn farmacologische eigenschappen, zijn nieuwheid, of om redenen van volksgezondheid, gereserveerd voor behandelingen die alleen in een ziekenhuismilieu kunnen worden gevolgd;

— het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van ziektes waarvan de diagnose moet worden gesteld in een ziekenhuismilieu, of in instellingen die beschikken over adequate diagnostische middelen, hoewel de toediening en de begeleiding buiten het ziekenhuis kunnen gebeuren;

— het geneesmiddel is bestemd voor ambulante patiënten, maar het gebruik ervan kan ernstige bijwerkingen opleveren, zodat een, zo nodig, door een specialist opgesteld voorschrift vereist is en bijzondere waakzaamheid tijdens de behandeling geboden is.

**Art. 64. § 1.** De geneesmiddelen kunnen worden onderworpen aan een VHB verleend onder bepaalde voorwaarden zoals bedoeld in artikel 6, § 1bis, twaalfde lid, van de wet op de geneesmiddelen op basis van één van de gronden bedoeld in bijlage I bij dit besluit.

§ 2. De geneesmiddelen kunnen worden onderworpen aan een VHB onderworpen aan de toepassing van een risicobeheerprogramma zoals bedoeld in artikel 6, § 1bis, negende en tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen op basis van één van de gronden bedoeld in dat artikel.

— que l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de la santé qualifié si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament ou si des effets indésirables non mentionnés sur la notice se produisent.

Le Ministre ou son délégué peut demander que l'étiquetage et la notice mentionnent également la nature de la tradition en question.

#### TITRE IV. — *Classification des médicaments*

**Art. 61.** Les médicaments sont soumis à prescription lorsqu'ils :

— sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale;

— sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé;

— contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables;

— sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.

**Art. 62.** Les médicaments peuvent être classés dans la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale avec mentions spéciales, sur base d'un des critères suivants :

— le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant au sens de la Convention unique sur les stupéfiants, faite à New York le 30 mars 1961 et approuvée par la loi du 20 août 1969 ou comme psychotrope au sens de la Convention sur les substances psychotropes et de ses Annexes, faites à Vienne le 21 février 1971 et approuvées par la loi du 25 juin 1992, ou contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme telle, conformément aux Traités susmentionnés, dans l'arrêté royal du 22 janvier 1998 réglementant certaines substances psychotropes et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique ou dans l'arrêté royal du 31 décembre 1930 réglementant les substances soporifiques et stupéfiants et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique;

— le médicament est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illicites;

— le médicament contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait être considérée comme appartenant au groupe visé au deuxième tiret, par mesure de précaution.

**Art. 63.** Les médicaments peuvent être classés dans la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte sur base d'un des critères suivants :

— le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier;

— le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital;

— le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son emploi peut produire des effets indésirables graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

**Art. 64. § 1<sup>er</sup>.** Les médicaments peuvent être soumis à une AMM octroyée sous certaines conditions telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>bis, alinéa 12, de la loi sur les médicaments sur base d'une des raisons visées à l'annexe I<sup>er</sup> du présent arrêté.

§ 2. L'octroi d'une AMM à un médicament peut être soumis à la mise en place d'un programme de gestion des risques tel que prévu par l'article 6, § 1<sup>er</sup>bis, alinéas 9 et 10, de la loi sur les médicaments, sur base d'une des raisons visées dans cet article.



**Art. 65.** § 1. Indien de Minister of zijn afgevaardigde beslist het geneesmiddel niet in te delen in één van de subcategorieën bedoeld in artikel 6, § 1<sup>bis</sup>, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, wordt evenwel rekening gehouden met de criteria bedoeld in de artikelen 62 en 63 om te bepalen of het geneesmiddel wordt ingedeeld in de categorie van geneesmiddelen die aan een voorschrift onderworpen zijn.

§ 2. Afwijkingen kunnen toegestaan worden voor de toepassing van de artikelen 61, 62 en 63 ten aanzien van de éénmalige of dagelijkse maximale dosis, de dosering, de farmaceutische vorm en bepaalde verpakkingen.

§ 3. De geneesmiddelen die niet aan de in de artikelen 61, 62 en 63 vermelde criteria voldoen, zijn niet aan een voorschrift onderworpen.

#### TITEL V. — Geneesmiddelenbewaking

**Art. 66.** Het « Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik », ingesteld bij het FAGG, hierna BCGH genoemd, staat in voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, zoals bedoeld in artikel 12<sup>sexies</sup> van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 67.** De houder van een VHB wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

De voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon heeft zijn woonplaats in de Gemeenschap en is verantwoordelijk voor de volgende taken :

a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming die de houder van de VHB is en aan de artsenbezoekers worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;

b) de voorbereiding van de in artikel 70 genoemde verslagen voor het BCGH in de vorm die door de Minister wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren;

c) ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van het BCGH om verstrekking van voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel verbonden baten en risico's benodigde aanvullende gegevens, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van beschikbare gegevens over het afzetvolume van of het aantal voorschriften voor het betrokken geneesmiddel;

d) de verstrekking aan het BCGH van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na vergunning.

**Art. 68.** § 1. Deze voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon dient te zijn ingeschreven op een lijst die is opgesteld en die wordt bijgehouden door de Minister of zijn afgevaardigde.

De aanvraag tot inschrijving op de lijst van de verantwoordelijken inzake geneesmiddelenbewaking wordt aan de Minister of zijn afgevaardigde gericht, vergezeld van de vereiste bewijsstukken.

De lijst van de gedurende het jaar ingeschreven personen en hun kwalificatie wordt elk jaar in het *Belgisch Staatsblad* bekendgemaakt.

De functie van verantwoordelijke inzake geneesmiddelenbewaking is onverreikbaar met deze van bestuurder van een farmaceutische onderneming.

§ 2. Enkel de personen die houder zijn van het wettelijk diploma van hetzij apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, hetzij arts of master in de geneeskunde die behaald werden overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen erkend worden als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.

Zij dienen het bewijs te leveren een ervaring van minimum één jaar te bezitten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking door het voorleggen van een getuigschrift met de beschrijving van de vervulde taken.

Het getuigschrift wordt afgeleverd door de persoon of de instelling bij wie deze ervaring wordt opgedaan. De juistheid van dit getuigschrift kan door personeelsleden van het FAGG nagegaan worden.

De onderdanen van een andere Staat die houder zijn van een gelijkwaardig diploma en die voldoen aan de vereisten bedoeld in de vorige leden kunnen eveneens worden erkend.

**Art. 69.** § 1. De houder van de VHB is verplicht van alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, gedetailleerde verslagen te bewaren.

**Art. 65.** § 1<sup>er</sup>. Si le Ministre ou son délégué décide de ne pas classer le médicament dans une des sous-catégories visées à l'article 6, § 1<sup>er bis</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, les critères énumérés aux articles 62 et 63 sont pris en compte pour déterminer si le médicament doit être classé dans la catégorie des médicaments soumis à prescription.

§ 2. Des dérogations peuvent être accordées à l'application des articles 61, 62 et 63, en ce qui concerne la dose maximale unique ou la dose maximale journalière, le dosage, la forme pharmaceutique et certains conditionnements.

§ 3. Les médicaments qui ne répondent pas aux critères énumérés aux articles 61, 62 et 63 ne sont pas soumis à prescription.

#### TITRE V. — Pharmacovigilance

**Art. 66.** Le « Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain », institué auprès de l'AFMPS, ci-après dénommé le CBPH, est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, ainsi que le prévoit l'article 12<sup>sexies</sup> de la loi sur les médicaments.

**Art. 67.** Le titulaire de l'AMM doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance.

Cette personne responsable en matière de pharmacovigilance doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes :

a) l'établissement et la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de l'entreprise titulaire de l'AMM et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au moins dans un endroit précis dans la Communauté;

b) la préparation pour le CBPH des rapports visés à l'article 70 dans la forme exigée par le Ministre, conformément aux lignes directrices visées à l'article 72;

c) garantir que toute demande provenant du CBPH visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou le nombre de prescriptions pour le médicament concerné si ces données sont disponibles;

d) fournir au CBPH toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation.

**Art. 68.** § 1<sup>er</sup>. Cette personne responsable en matière de pharmacovigilance doit être inscrite sur une liste dressée et tenue à jour par le Ministre ou son délégué.

La demande d'inscription sur la liste des responsables en matière de pharmacovigilance, accompagnée des justificatifs requis, doit être adressée au Ministre ou à son délégué.

La liste des personnes inscrites pendant l'année et de leur qualification est publiée chaque année au *Moniteur belge*.

La fonction de responsable en matière de pharmacovigilance est incompatible avec celle d'administrateur d'une entreprise pharmaceutique.

§ 2. Seuls les porteurs du diplôme légal, soit de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, soit de médecin ou de master en médecine, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et au programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent être agréés comme responsables en matière de pharmacovigilance.

Ils doivent justifier une expérience d'au moins un an dans le domaine de la pharmacovigilance par la présentation d'une attestation descriptive des tâches accomplies.

L'attestation est délivrée par la personne ou l'établissement auprès desquels cette expérience a été acquise. Les membres du personnel de l'AFMPS peuvent vérifier l'exactitude de cette attestation.

Les ressortissants d'un autre Etat qui sont titulaires d'un diplôme équivalent et qui satisfont aux exigences visées aux alinéas précédents peuvent également être agréés.

**Art. 69.** § 1<sup>er</sup>. Le titulaire de l'AMM est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Behalve in uitzonderlijke omstandigheden worden deze bijwerkingen elektronisch meegedeeld in de vorm van een verslag overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren.

§ 2. De houder van de VHB is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen waarvan hij door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie te melden aan het BCGH indien het voorval zich in België heeft voorgedaan.

§ 3. De houder van de VHB is verplicht alle andere vermoedelijke ernstige bijwerkingen die overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren aan de rapporteringcriteria voldoen en waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie te melden aan het BCGH indien het voorval zich in België heeft voorgedaan.

§ 4. De houder van de VHB draagt er zorg voor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen en elke vermoedelijke overdracht via een geneesmiddel van infecties veroorzakende agentia op het grondgebied van een derde land onmiddellijk en in elk geval binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie, worden gemeld overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren, zodat het Europees Bureau en het BCGH indien het geneesmiddel in België vergund is, over de informatie beschikken.

§ 5. In afwijking van de §§ 2, 3 en 4 zorgt de houder van de VHB, wanneer het gaat om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 20 en 29 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel zijn gevolgd of om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 30 t/m 32 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel zijn gevolgd, er bovendien voor dat elk vermoeden van ernstige bijwerkingen in de Gemeenschap op zodanige wijze wordt gemeld dat de informatie toegankelijk is voor de referentielidstaat of een bevoegde autoriteit die als referentielidstaat optreedt. Indien de Belgische Staat opgetreden heeft als referentielidstaat is het BCGH verantwoordelijk voor de analyse van en de opvolging van dergelijke bijwerkingen.

**Art. 70.** § 1. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de VHB of nadien in de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag bij het BCGH ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst elke 6 maanden vanaf de VHB totdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht. Daarnaast dienen er ook periodieke geactualiseerde veiligheidsverslagen te worden overgelegd, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst om de 6 maanden tijdens de eerste 2 jaar nadat het geneesmiddel voor het eerst in de handel is gebracht en eenmaal per jaar tijdens de daaropvolgende 2 jaren. Daarna dienen deze verslagen om de 3 jaar dan wel onmiddellijk op verzoek te worden overgelegd. In de periodieke geactualiseerde veiligheidsverslagen wordt een wetenschappelijke afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel opgenomen.

§ 2. Na de verlening van de VHB, kan de houder ervan overeenkomstig de procedure bedoeld in Titel II, Hoofdstuk IV van dit Deel verzoeken de in § 1 bedoelde periodes te wijzigen.

**Art. 71.** Het BCGH geeft de meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich in België hebben voorgedaan overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren onmiddellijk en uiterlijk binnen de 15 dagen na de melding ter kennis van het Europees Bureau en de andere Lidstaten door inbrenging van deze gegevens in het Europees netwerk voor gegevensverwerking.

Dit Europees netwerk voor gegevensverwerking strekt ertoe de informatie over geneesmiddelenbewaking betreffende de in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen beschikbaar te maken aan alle bevoegde instanties voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap.

Het BCGH geeft de meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich in België hebben voorgedaan onmiddellijk en uiterlijk binnen de 15 dagen na de melding ter kennis van de houder van de VHB.

**Art. 72.** De verzameling, de verifiëring, de presentatie en de periodiciteit van de verslagen over bijwerkingen, alsook de elektronische uitwisseling van informatie inzake geneesmiddelenbewaking gebeurt overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie, alsook overeenkomstig Bijlage III van dit besluit.

De houders van een VHB gebruiken, overeenkomstig deze richtsnoeren, de internationaal overeengekomen medische terminologie voor het overmaken van de verslagen over bijwerkingen.

Sauf en cas de circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique et conformément aux lignes directrices visées à l'article 72.

§ 2. Le titulaire de l'AMM est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à son attention par un professionnel de santé et de la notifier immédiatement au CBPH si l'incident s'est produit en Belgique, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 3. Le titulaire de l'AMM est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées à l'article 72, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier immédiatement au CBPH si l'incident s'est produit en Belgique, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 4. Le titulaire de l'AMM veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament sur le territoire d'un pays tiers soient immédiatement notifiées conformément aux lignes directrices visées à l'article 72, de sorte que l'Agence européenne et le CBPH si le médicament est autorisé en Belgique, en soient informés, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 5. Par dérogation aux §§ 2, 3 et 4, dans le cas des médicaments qui ont bénéficié des procédures prévues aux articles 20 et 29 du Chapitre III du Titre II de la présente Partie, ou ayant fait l'objet des procédures prévues aux articles 30 à 32 du Chapitre III du Titre II de la présente Partie, le titulaire de l'AMM veille également à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté soit communiquée d'une manière telle que l'Etat membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'Etat membre de référence puisse en avoir connaissance. Si l'Etat belge a agi comme Etat membre de référence, le CBPH assume la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

**Art. 70.** § 1<sup>er</sup>. A moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions d'octroi de l'AMM ou par la suite conformément aux lignes directrices visées à l'article 72, les notifications de tout effet indésirable sont soumises au CBPH sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou au moins tous les 6 mois depuis l'AMM jusqu'à la mise sur le marché. Des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont également soumis immédiatement sur demande ou au moins tous les 6 mois au cours des 2 premières années suivant la première mise sur le marché, et annuellement les 2 années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis tous les 3 ans ou immédiatement sur demande. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament.

§ 2. Après l'octroi d'une AMM, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au § 1<sup>er</sup> conformément à la procédure visée au Titre II, Chapitre IV de la présente Partie.

**Art. 71.** Le CBPH communique les notifications d'effets indésirables graves présumés survenus en Belgique conformément aux lignes directrices visées à l'article 72, immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant leur notification, à l'Agence européenne et aux autres Etats membres, en introduisant ces données dans le réseau informatique européen.

Ce réseau informatique européen vise à mettre à la disposition de toutes les autorités compétentes en matière de pharmacovigilance dans la Communauté, les informations sur la pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté.

Le CBPH communique les notifications d'effets indésirables graves présumés survenus en Belgique immédiatement, et au plus tard dans les 15 jours suivant leur notification au titulaire de l'AMM.

**Art. 72.** La collecte, la vérification, la présentation et la périodicité des rapports sur les effets indésirables, ainsi que l'échange électronique d'informations sur la pharmacovigilance, doivent être conformes aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible, ainsi qu'à l'annexe III du présent arrêté.

En accord avec ces lignes directrices, les titulaires d'une AMM utilisent la terminologie médicale acceptée à l'échelle internationale pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Voor de interpretatie van de in artikel 1, § 1, 10), 11), 13) en 14), van de wet op de geneesmiddelen alsook de in artikel 2, 9) en 10), van Hoofdstuk II, Titel I van dit Deel gegeven definities dient rekening gehouden te worden met deze richtsnoeren.

**Art. 73.** § 1. Indien de Minister of zijn afgevaardigde op grond van de beoordeling van gegevens over geneesmiddelenbewaking van oordeel is dat de VHB overeenkomstig de in artikel 72 bedoelde richtsnoeren dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd, stelt hij het Europees Bureau, de andere lidstaten en de houder van de VHB hiervan onmiddellijk in kennis.

Indien een dringende maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, kan de Minister of zijn afgevaardigde de VHB van een geneesmiddel schorsen, mits het Europees Bureau, de Europese Commissie en de andere lidstaten daarvan uiterlijk op de volgende werkdag in kennis worden gesteld.

De Minister of zijn afgevaardigde past de bepalingen van artikel 32 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel toe indien de Europese Commissie een Beschikking neemt omtrent de maatregelen die moeten genomen worden in alle lidstaten waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

§ 2. Indien blijkt dat de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking niet of niet langer voldoet aan de verplichtingen hem opgelegd in dit Hoofdstuk kan de Minister of zijn afgevaardigde zijn inschrijving op de lijst bedoeld in artikel 68 schorsen of schrappen. De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking, die over een termijn van 15 dagen beschikt om de Minister of zijn afgevaardigde zijn argumenten voor te leggen die hij kan laten gelden of om een verzoek in te dienen om te worden gehoord. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief na het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing binnen de maand na het voorleggen van de argumenten of nadat de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking gehoord werd en deelt hem zijn beslissing mee.

## TITEL VI. — *Vervaardiging en invoer*

### HOOFDSTUK I. — *Vergunning voor vervaardiging, invoer en uitvoer*

**Art. 74.** Ter verkrijging van de vergunning bedoeld in artikel 12bis, § 1, eerste en vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen moet de aanvrager tenminste aan de volgende eisen voldoen :

1) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop weergeven. De aard van de verrichtingen dient gespecificeerd te worden;

2) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen evenals over alle andere middelen nodig om de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, opgenomen in bijlage IV van dit besluit, toe te passen, zulks met inachtneming van artikel 12 van Hoofdstuk II, Titel II van dit Deel;

3) beschikken over tenminste één bevoegd persoon als bedoeld in artikel 84 die deskundig is voor wat betreft de categorie geneesmiddelen die hij vervaardigt of invoert.

De aanvraag dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde op de door het FAGG opgestelde formulieren en moet de ter staving dienende inlichtingen inzake de vereisten bedoeld in dit artikel omvatten.

**Art. 75.** Indien de aanvraag tot vergunning van vervaardiging geneesmiddelen betreft die radio-isotopen bevatten, moet bij de aanvraag eveneens een afschrift gevoegd worden van de vergunning verkregen in toepassing van artikel 5 van het koninklijk besluit van 20 juli 2001 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, van de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen. Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 84 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001.

Indien de aanvraag tot vergunning van invoer geneesmiddelen behandeld met ioniserende stralingen betreft, moet bij de aanvraag eveneens een afschrift gevoegd worden van de goedkeuring van de bestralingsinstallaties, verleend door de bevoegde instantie van het land waar deze behandeling plaatsvindt.

Il faut également se référer à ces lignes directrices pour l'interprétation des définitions figurant à l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, 10), 11), 13) et 14), de la loi sur les médicaments ainsi qu'à l'article 2, 9) et 10), du Chapitre II, Titre I<sup>er</sup> de la présente Partie.

**Art. 73.** § 1<sup>er</sup>. Si, à la suite de l'évaluation de données de pharmacovigilance, le Ministre ou son délégué considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'AMM conformément aux lignes directrices visées à l'article 72, il en informe immédiatement l'Agence européenne, les autres Etats membres et le titulaire de l'AMM.

Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, le Ministre ou son délégué peut suspendre l'AMM d'un médicament, à condition que l'Agence européenne, la Commission européenne et les autres Etats membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable qui suit.

Le Ministre ou son délégué applique les dispositions de l'article 32 du Chapitre III, Titre II de la présente Partie si la Commission européenne prend une Décision relative aux mesures qui doivent être prises dans tous les Etats membres où le médicament est mis sur le marché.

§ 2. S'il apparaît que la personne responsable en matière de pharmacovigilance ne répond pas ou plus aux obligations qui lui sont imposées dans le présent Chapitre, le Ministre ou son délégué peut suspendre ou radier son inscription sur la liste visée à l'article 68. Le Ministre ou son délégué communique son intention de suspension ou de radiation à la personne responsable en matière de pharmacovigilance qui dispose d'un délai de 15 jours pour soumettre au Ministre ou son délégué les arguments qu'il peut faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision dans le mois du dépôt des arguments ou après que la personne responsable en matière de pharmacovigilance a été entendue, et lui communique sa décision.

## TITRE VI. — *Fabrication et importation*

### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation*

**Art. 74.** Pour obtenir l'autorisation visée à l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> et 5, de la loi sur les médicaments, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes :

1) spécifier les médicaments et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle. La nature des opérations doit être spécifiée;

2) disposer, pour leur fabrication ou leur importation, des locaux, de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants, tant au point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, ainsi que de tous les autres moyens nécessaires pour appliquer les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments figurant à l'annexe IV du présent arrêté, dans le respect des dispositions de l'article 12 du Chapitre II, Titre II de la présente Partie;

3) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 84 qui est compétente en ce qui concerne la catégorie de médicaments qu'il fabrique ou importe.

La demande doit être adressée au Ministre ou à son délégué sur les formulaires établis par l'AFMPS et doit comprendre les renseignements justificatifs concernant les exigences visées au présent article.

**Art. 75.** Lorsque la demande d'autorisation de fabrication concerne des médicaments contenant des radio-isotopes, une copie de l'autorisation obtenue en application de l'article 5 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 portant règlement général de la protection de la population, des travailleurs et de l'environnement contre le danger des rayonnements ionisants, doit être jointe à la demande. En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 84 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné.

Si la demande d'autorisation d'importation concerne des médicaments traités par des radiations ionisantes, une copie de l'agrément des installations d'irradiation octroyé par l'autorité compétente du pays où a eu lieu ce traitement doit être jointe à la demande.



**Art. 76.** De Minister of zijn afgevaardigde stelt de aanvrager binnen een termijn van 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag in kennis van zijn beslissing. De persoon bedoeld in artikel 82, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvraag van deze termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig de artikelen 74 en 75.

**Art. 77.** In geval van een aanvraag tot wijziging van één van de in artikel 74, eerste lid, 1) en 2), of de in artikel 75 bedoelde elementen door de houder van de vergunning, stelt de Minister of zijn afgevaardigde de aanvrager binnen een termijn van 30 dagen na de indiening van een geldige aanvraag in kennis van zijn beslissing. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot 90 dagen worden verlengd. De persoon bedoeld in artikel 82, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvraag van de toepasselijke termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig artikel 74 en artikel 75. Indien toepassing wordt gemaakt van de verlenging van de termijn tot 90 dagen worden de redenen daartoe meegedeeld.

**Art. 78.** De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschafft over de krachtens de artikelen 74 en 75 verschaft inlichtingen alsmede over de in artikel 84 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de Minister of zijn afgevaardigde van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 76 of 77 genoemde termijnen opgeschort totdat de gevraagde nadere inlichtingen verstrekt worden.

**Art. 79.** De houder van de vergunning voor de vervaardiging is ten minste verplicht :

- 1) over gekwalificeerd personeel te beschikken;
- 2) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan andere vergunninghouders, vergunninghouders bedoeld in artikel 12<sup>ter</sup> van de wet op de geneesmiddelen of aan personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen. Indien de geneesmiddelen bestemd zijn voor een andere Lidstaat, de verbintenis aan te gaan 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;
- 3) indien beroep gedaan wordt op de bepalingen van artikel 95, § 1, eerste lid, de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen die in de handel gebracht worden te leveren aan de houders van een vergunning voor de groothandel die belast zijn met verplichtingen inzake openbare dienstverlening zoals voorzien in artikel 100 van Hoofdstuk II, Titel VII van dit Deel, hierna groothandelaars -verdelers genoemd, op zodanige wijze dat deze in staat zijn om aan hun verplichtingen bedoeld in artikel 12<sup>quinquies</sup> van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 101 van Hoofdstuk II, Titel VII van dit Deel te voldoen. Deze verplichting geldt niet indien de geneesmiddelen vervaardigd worden op basis van een uitbestedingscontract;
- 4) de Minister of zijn afgevaardigde minstens 15 dagen voorafgaand aan elke wijziging die hij in één der krachtens de artikelen 74 en 75 ingediende inlichtingen wenst aan te brengen daarvan in kennis te stellen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 84 bedoelde bevoegde persoon de Minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen;
- 5) de verbintenis aangaan de in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen ten allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;
- 6) de in artikel 84 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;
- 7) de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van geneesmiddelen na te leven en dientengevolge als actieve substanties uitsluitend grondstoffen te gebruiken die vervaardigd zijn overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen als bedoeld in bijlage IV bij dit besluit;
- 8) een gedagtekend dossier bij te houden dat de inlichtingen met betrekking tot de inachtnaam van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van geneesmiddelen omvat dat ter beschikking gehouden wordt van het FAGG. Bij iedere belangrijke wijziging wordt dit dossier bijgewerkt en wordt tenminste éénmaal per jaar vervolledigd;
- 9) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts in de handel te brengen voor zover de controles als bedoeld in artikel 86 bevestigd zijn door de bevoegde persoon bedoeld in artikel 84 of voor zover de geneesmiddelen ingeval van vrijstelling van controle vergezeld zijn van de nodige bewijsstukken als bedoeld in artikel 86;

**Art. 76.** Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 90 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. La personne visée à l'article 82, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle ce délai prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu des articles 74 et 75.

**Art. 77.** En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 74, premier alinéa, points 1) et 2), ou à l'article 75, le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 30 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé jusqu'à 90 jours. La personne visée à l'article 82, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle le délai applicable prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu des articles 74 et 75. S'il est fait application de la prolongation du délai jusqu'à 90 jours, les raisons en sont communiquées.

**Art. 78.** Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application des articles 74 et 75, ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 84; lorsque le Ministre ou son délégué se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 76 ou 77 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises soient fournies.

**Art. 79.** Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins :

- 1) de disposer du personnel qualifié;
- 2) de s'engager à ne livrer les médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation, à des titulaires d'autorisation visés à l'article 12<sup>ter</sup> de la loi sur les médicaments ou aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public telles que visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments; lorsque les médicaments sont destinés à un autre Etat membre, de s'engager 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;
- 3) lorsqu'il est fait appel aux dispositions de l'article 95, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, de s'engager à livrer les médicaments qui sont mis sur le marché aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros chargées d'obligations de service public tels que visés à l'article 100 du Chapitre II, Titre VII de la présente Partie, ci-après dénommés grossistes-répartiteurs, de manière à ce que ceux-ci puissent satisfaire aux obligations visées à l'article 12<sup>quinquies</sup> de la loi sur les médicaments et à l'article 101 du Chapitre II, Titre VII de la présente Partie. Cette obligation ne vaut pas lorsque les médicaments sont fabriqués en vertu d'un contrat de sous-traitance;
- 4) d'informer le Ministre ou son délégué au moins 15 jours avant toute modification qu'il désire apporter à l'un des renseignements fournis en vertu des articles 74 et 75; toutefois, le Ministre ou son délégué est informé sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 84;
- 5) de s'engager à rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments;
- 6) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 84 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;
- 7) de respecter les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments et de n'utiliser comme matières premières que des substances actives fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières telles que visées à l'annexe IV du présent arrêté;
- 8) d'établir un dossier daté qui reprend les informations relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et qui est tenu à la disposition de l'AFMPS. Ce dossier doit être mis à jour lors de chaque changement important et doit être complété au moins une fois par an;
- 9) de s'engager à ne mettre les médicaments sur le marché que pour autant que les contrôles visés à l'article 86 soient attestés par la personne qualifiée visée à l'article 84, ou que pour autant que les médicaments soient accompagnés, en cas d'exemption de contrôle, des justificatifs appropriés visés à l'article 86;

10) een telefoon- en faxnummer ter beschikking te stellen van het FAGG waarop de vergunninghouder, voor dringende gevallen, permanent contacteerbaar is;

11) de voor uitvoer bestemde geneesmiddelen die niet in België in de handel worden gebracht, afzonderlijk te bewaren.

De vergunning voor de vervaardiging kan tevens betrekking hebben op geneesmiddelen voor onderzoek zoals bedoeld in artikel 2, 19°, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

**Art. 80.** Voor de toepassing van artikel 12bis van de wet op de geneesmiddelen alsook van de bepalingen van deze Titel van dit Deel wordt onder vervaardiging van als grondstoffen gebruikte actieve substanties verstaan de volledige of gedeeltelijke vervaardiging, dan wel de invoer van een actieve substantie die als grondstof, zoals gedefinieerd in bijlage I bij dit besluit, deel I, onder 3.2.1.1.b.), wordt gebruikt, alsmede de verschillende procédés met betrekking tot de verdeling, de verpakking of presentatie voorafgaande aan de opname in een geneesmiddel, met inbegrip van het opnieuw verpakken en opnieuw etiketteren, zoals dit gebeurt door een groothandelaar in grondstoffen.

**Art. 81.** Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moeten de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » in acht genomen worden, zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen als voor actieve substanties die als grondstof worden gebruikt.

**Art. 82.** Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12bis, §1, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 74 en 75, alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12bis, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 81, wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experts te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde. Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels wordt dit onderzoek gezamenlijk verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, hierna WIV genoemd. Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

**Art. 83.** § 1. De Minister of zijn afgevaardigde deelt binnen de 90 dagen na de melding van de ontvangst van een geldige aanvraag tot vergunning zijn ontwerp van beslissing genomen op basis van dit verslag mee aan de aanvrager. Ingeval van een aanvraag tot wijziging van de vergunning zijn de termijnen bedoeld in artikel 77 van toepassing. Bij de beslissing wordt een kopie van het verslag gevoegd.

In geval de Minister of zijn afgevaardigde de intentie heeft de vergunning of wijziging van de vergunning te weigeren, kan de aanvrager verzoeken het dossier voor te leggen aan de Commissie van Advies, bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van dit Deel. Dit verzoek moet ingediend worden binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager.

§ 2. Indien bij onderzoek blijkt dat de vergunninghouder niet langer voldoet aan de verplichtingen van deze Titel van dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van een verslag opgesteld overeenkomstig artikel 82 de vergunning schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de vergunninghouder. Op verzoek van de vergunninghouder in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

10) de mettre à la disposition de l'AFMPS, pour les cas d'urgence, un numéro de téléphone et un numéro de fax auxquels le titulaire d'autorisation est joignable en permanence;

11) de conserver séparément les médicaments destinés à l'exportation qui ne sont pas mis sur le marché en Belgique.

L'autorisation de fabrication peut également porter sur les médicaments expérimentaux tels que visés à l'article 2, 19°, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

**Art. 80.** Aux fins de l'application de l'article 12bis de la loi sur les médicaments, ainsi que des dispositions du présent Titre de la présente Partie, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation d'une substance active utilisée comme matière première telle que définie à l'annexe I<sup>re</sup> du présent arrêté, partie I<sup>re</sup>, point 3.2.1.1.b), ainsi que les divers procédés de division, de conditionnement ou de présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, qui sont effectués par un distributeur de matières premières.

**Art. 81.** Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments repris à l'annexe IV du présent arrêté, il y a lieu de se référer aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible, aussi bien en ce qui concerne les médicaments que les substances actives utilisées comme matières premières.

**Art. 82.** L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrits aux articles 74 et 75, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visés à l'article 12bis, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 81, est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la même loi. Ces personnes peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le Ministre ou par son délégué. Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête est effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Institut scientifique de la Santé publique, ci-après dénommé ISSP, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué. Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

Un rapport comprenant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique ce rapport au Ministre ou à son délégué.

**Art. 83.** § 1<sup>er</sup>. Le Ministre ou son délégué communique au demandeur son projet de décision prise sur base de ce rapport dans les 90 jours suivant la communication de la réception de la demande d'autorisation recevable. En cas de demande de modification de l'autorisation, les délais visés à l'article 77 s'appliquent. Une copie du rapport est jointe à la décision.

Si le Ministre ou son délégué a l'intention de refuser l'autorisation ou la modification de l'autorisation, le demandeur peut demander que le dossier soit soumis à l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la présente Partie. Cette requête doit être introduite dans les quinze jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend sa décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 2. Si, lors d'une enquête, il apparaît que le titulaire de l'autorisation ne répond plus aux obligations du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base du rapport établi conformément à l'article 82, suspendre ou radier cette autorisation. Il informe le titulaire de l'autorisation de son intention de suspension ou radiation. A la requête du titulaire de l'autorisation introduite dans les 15 jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué, le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

§ 3. Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of vergunninghouder kan de Minister op basis van het advies van de Commissie van Advies tijdelijke afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in deze Titel van dit Deel voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Deze afwijkingen worden toegestaan voor een periode van één jaar en zijn hernieuwbaar met een periode van twee jaar.

#### HOOFDSTUK II. — *De bevoegde persoon*

**Art. 84.** § 1. De bevoegde persoon dient te zijn ingeschreven op een lijst die is opgesteld en die wordt bijgehouden door de Minister of zijn afgevaardigde.

De lijst van de gedurende het jaar ingeschreven bevoegde personen, hun erkenningsnummer en hun kwalificatie wordt jaarlijks bekendgemaakt in het *Belgisch Staatsblad*.

De aanvraag tot inschrijving op de lijst van bevoegde personen wordt aan de Minister of zijn afgevaardigde gericht, vergezeld van de vereiste bewijsstukken.

§ 2. Enkel de personen die houder zijn van het wettelijk diploma van industrie-apotheker of master in de industriële farmacie, behaald overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen erkend worden als bevoegd persoon.

De houders van het wettelijk diploma van apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, arts of master in de geneeskunde, dierenarts of master in de diergeneeskunde, scheikundige of master in de chemie, bioloog of master in de biologie, bio-medicus of master in de biomedische wetenschappen, behaald overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen eveneens erkend worden als bevoegd persoon indien zij het bewijs leveren theoretisch en praktisch onderricht gevolgd te hebben op academisch niveau in ten minste de volgende basisvakken :

- experimentele natuurkunde;
- algemene en anorganische scheikunde;
- organische scheikunde;
- analytische scheikunde;
- farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse;
- algemene en toegepaste (medische) biochemie;
- fysiologie;
- microbiologie;
- farmacologie;
- farmaceutische technologie;
- toxicologie;
- farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke actieve substanties van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Bovendien moeten de personen bedoeld in het tweede lid eveneens teneinde erkend te kunnen worden als bevoegd persoon het bewijs leveren theoretisch en praktisch onderricht gevolgd te hebben op academisch niveau in ten minste de volgende vakken van gevorderde kennis :

- gevorderde kennis van analyse van kwaliteitscontrole,
- gevorderde kennis van farmaceutische biotechnologie,
- gevorderde kennis van farmaceutische technologie met inbegrip van validatie en GMP-normen,
- specifieke kennis in verband met de wetgeving van toepassing op de farmaceutische industrie,
- gevorderde kennis inzake de voorwaarden voor het verlenen van VHB's.

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 86 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 3. Sur demande motivée du demandeur ou du titulaire de l'autorisation, le Ministre peut accorder, sur base de l'avis de la Commission consultative, des exemptions temporaires aux obligations visées par le présent Titre de la présente Partie, pour autant que ce soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations sont accordées pour une durée d'un an et sont renouvelables par période de deux ans.

#### CHAPITRE II. — *La personne qualifiée*

**Art. 84.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée doit être inscrite sur une liste fixée et tenue à jour par le Ministre ou par son délégué.

La liste des personnes qualifiées inscrites pendant l'année, leur numéro d'agrément et leur qualification est publiée chaque année au *Moniteur belge*.

La demande d'inscription sur la liste des personnes qualifiées, accompagnée des documents justificatifs requis, doit être adressée au Ministre ou à son délégué.

§ 2. Seuls les porteurs du diplôme légal de pharmacien d'industrie ou de master en pharmacie d'industrie, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent être agréés comme personne qualifiée.

Les porteurs du diplôme légal de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, de médecin ou de master en médecine, de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire, de chimiste ou de master en sciences chimiques, de biologiste ou de master en sciences biologiques, de bio-médecin ou de master en sciences biomédicales, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent également être agréés comme personne qualifiée à condition qu'ils démontrent avoir suivi un enseignement théorique et pratique au niveau académique portant au moins sur les matières de base suivantes :

- physique expérimentale;
- chimie générale et inorganique;
- chimie organique;
- chimie analytique;
- chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments;
- biochimie générale et appliquée (médicale);
- physiologie;
- microbiologie;
- pharmacologie;
- technologie pharmaceutique;
- toxicologie;
- pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

En outre, les personnes visées à l'alinéa 2 doivent également démontrer, afin de pouvoir être reconnues comme personnes qualifiées, qu'elles ont suivi un enseignement théorique et pratique au niveau académique portant au moins sur les matières de connaissance approfondie suivantes :

- connaissance approfondie de l'analyse du contrôle de qualité,
- connaissance approfondie de la biotechnologie pharmaceutique,
- connaissance approfondie de la technologie pharmaceutique, en ce compris la validation et les normes GMP,
- connaissance spécifique en relation avec la législation applicable à l'industrie pharmaceutique,
- connaissance approfondie des conditions d'octroi des AMM.

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 86.



De onderdanen van een andere Staat die houder zijn van een gelijkwaardig diploma zoals omschreven in artikel 49 van bovenvermelde Richtlijn 2001/83/EG kunnen eveneens worden erkend op basis van de criteria omschreven in dit artikel.

§ 3. De aanvrager tot erkenning dient het bewijs te leveren een praktische ervaring van minstens twee jaar voltijs in één of meer ondernemingen in België verworven te hebben die houder is/zijn van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen. De ervaring verworven in een onderneming in een andere lidstaat die houder is van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat kan eveneens in rekening worden gebracht.

Deze ervaring houdt de verrichting in van kwalitatieve analyse van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de actieve substanties, alsmede proeven en controles tijdens de vervaardiging die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen.

De duur van de praktische ervaring bedoeld in het eerste lid mag met één jaar worden verminderd wanneer de universitaire opleiding tenminste vijf jaar bestrijkt en met anderhalf jaar wanneer deze tenminste zes jaar vergt.

Deze praktische ervaring dient te worden geattesteerd door de bevoegde persoon, verantwoordelijk voor de stage-instelling waar de ervaring werd opgedaan.

§ 4. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in de §§ 2 en 3 gestelde eisen, mag hij zelf erkend worden om de functie van bevoegd persoon uit te oefenen.

**Art. 85.** § 1. De bevoegde persoon mag zijn diensten slechts verlenen aan één enkele vergunninghouder. De functie van bevoegd persoon is onverenigbaar met deze van persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren.

In uitzonderlijke omstandigheden kan de Minister of zijn afgevaardigde de bevoegde persoon echter toelaten zijn diensten te verlenen aan meerdere vergunninghouders. Hiertoe dient een gemotiveerde aanvraag ingediend te worden met opgave van de dienstregeling bij elke vergunninghouder.

Indien de voorwaarden die het verlenen van de erkenning hebben gerechtvaardigd, gewijzigd zijn, kan de erkenning ingetrokken worden.

Ingeval van weigering of intrekking, kan de betrokkene zijn opmerkingen aan de Minister of zijn afgevaardigde laten geworden. De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van dit Deel.

§ 2. De bevoegde persoon die afwezig of verhinderd is, kan door een ander bevoegd persoon vervangen worden. Het FAGG wordt bij een ter post aangetekend schrijven vooraf op de hoogte gesteld van de data van het begin en van het vermoedelijk einde van de vervanging. Dit schrijven wordt door de betrokken bevoegde personen ondertekend. De plaatsvervangende bevoegde persoon neemt de verantwoordelijkheden bedoeld in artikel 86 op zich.

§ 3. Indien bij onderzoek blijkt dat de bevoegde persoon niet of niet langer voldoet aan de verplichtingen hem opgelegd in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van een verslag opgesteld overeenkomstig artikel 82 zijn inschrijving op de lijst van bevoegde personen bedoeld in artikel 84, § 1, schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de bevoegde persoon. Op verzoek van de bevoegde persoon in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing door de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

**Art. 86.** § 1. De in artikel 84 van dit besluit bedoelde bevoegde persoon draagt er de verantwoordelijkheid voor dat :

— voor geneesmiddelen die in België vervaardigd zijn, iedere partij geneesmiddelen is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals bedoeld in bijlage IV bij dit besluit en met inachtneming van de eisen voor de VHB;

Les ressortissants d'un autre Etat qui sont porteurs d'un diplôme équivalent tel que décrit à l'article 49 de la Directive 2001/83/CE susmentionnée, peuvent également être reconnus sur base des critères décrits dans cet article.

§ 3. Le demandeur d'agrément doit démontrer avoir acquis une expérience pratique d'au moins deux ans temps plein dans une ou plusieurs entreprises établies en Belgique qui sont titulaires d'une autorisation de fabrication de médicaments. L'expérience acquise dans une entreprise établie dans un autre Etat membre qui est titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments octroyée par l'autorité compétente de cet Etat membre peut également être prise en compte.

Cette expérience comprend l'exercice des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives, ainsi que d'essais et de vérifications en fabrication nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

La durée de l'expérience pratique visée à l'alinéa 1<sup>er</sup> peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins cinq ans, et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins six ans.

L'expérience pratique doit être attestée par la personne qualifiée, responsable de l'établissement de stage où l'expérience a été acquise.

§ 4. S'il répond personnellement aux conditions prévues aux §§ 2 et 3, le titulaire de l'autorisation peut être agréé pour assumer lui-même la fonction de personne qualifiée.

**Art. 85.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée ne peut prêter ses services qu'à un seul titulaire d'autorisation. La fonction de personne qualifiée est incompatible avec celle de personne habilitée à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables des animaux.

Dans certaines circonstances exceptionnelles, le Ministre ou son délégué peut autoriser la personne qualifiée à prêter ses services à plusieurs titulaires d'autorisation. A cette fin, une demande motivée doit être introduite, incluant l'horaire des prestations auprès de chaque titulaire d'autorisation.

L'agrément peut être retiré si les conditions qui ont justifié l'octroi de cet agrément ont changé.

En cas de refus ou de retrait, l'intéressé peut adresser ses observations au Ministre ou à son délégué. Le Ministre ou son délégué prend sa décision sur base de l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la présente Partie.

§ 2. Toute personne qualifiée, absente ou empêchée, peut être remplacée par une autre personne qualifiée. L'AFMPS est informée préalablement par lettre recommandée à la poste de la date du commencement et de la fin probable du remplacement. Cette lettre est signée par les personnes qualifiées concernées. Toute personne qualifiée remplaçante assume les responsabilités visées à l'article 86.

§ 3. Si, lors d'une enquête, il apparaît que la personne qualifiée ne répond pas ou plus aux obligations du présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base d'un rapport établi conformément à l'article 82, suspendre ou radier son inscription à la liste des personnes qualifiées visée à l'article 84, § 1<sup>er</sup>. Il informe la personne qualifiée de son intention de suspension ou radiation. A la requête de la personne qualifiée introduite dans les 15 jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué, le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

**Art. 86.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée visée à l'article 84 du présent arrêté a la responsabilité de veiller à ce que :

— dans le cas de médicaments fabriqués en Belgique, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments telles que visées à l'annexe IV du présent arrêté et dans le respect des exigences retenues pour l'AMM;

— voor geneesmiddelen uit derde landen, ook al zijn deze vervaardigd in de Europese Gemeenschap, iedere ingevoerde fabricagepartij een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van tenminste alle actieve substanties en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen te waarborgen met inachtneming van de eisen voor de VHB.

Indien de bevoegde persoon de controles bedoeld in het eerste lid niet kan uitvoeren, kan hij deze laten uitvoeren door een door de Minister of door een andere lidstaat erkend laboratorium.

De aldus in een andere lidstaat gecontroleerde partijen geneesmiddelen worden vrijgesteld van de bovenvermelde controles wanneer zij in België in de handel worden gebracht, voor zover zij vergezeld gaan van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen uitgaande van die Lidstaat.

§ 2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen is de bevoegde persoon, indien tussen de Europese Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede fabricagepraktijken volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke in deze Titel van dit Deel worden vastgelegd en dat de in § 1, eerste lid, tweede streepje genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, vrijgesteld van de verantwoordelijkheid voor het verrichten van deze controles. De partijen geneesmiddelen dienen vergezeld te gaan van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen uitgaande van die Staat.

§ 3. De bevoegde persoon vermeldt in ieder geval in een daartoe bestemd register de bijzonderheden van de controlebewerkingen en — analyses die hij heeft verricht, alsmede de uitslagen ervan. Dit register kan in gecomputeriseerde vorm worden bijgehouden. Hij ondertekent zijn bevindingen.

De bevoegde persoon moet het bewijs kunnen leveren dat de analyses om de grondstoffen en de geneesmiddelen naar hun kwaliteit te onderzoeken, werkelijk zijn uitgevoerd. Daartoe houdt de bevoegde persoon monsters van de producten die hij conform verklaard heeft ter beschikking van het FAGG. Deze monsters moeten de analytische onderzoeken of andere vereiste controles mogelijk maken. Ze moeten worden verzegeld door de bevoegde persoon en door zijn handtekening gewaarmerkt. De monsters moeten bewaard worden gedurende de termijn voorzien in bijlage IV bij dit besluit.

Het register wordt bij iedere verrichting bijgehouden. De registers dienen tien jaar te rekenen vanaf de dag dat ze afgesloten zijn, bewaard te worden door de vergunninghouder. Bovendien houdt de vergunninghouder steeds een model van de conform verklaarde handtekening van de bevoegde persoon ter beschikking van het FAGG.

### HOOFDSTUK III. — *Bijzondere bepalingen*

**Art. 87.** § 1. Onverminderd de bij artikel 86 voorgeschreven controlebepalingen, kan het WIV op verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde voorzien in de controle op de geneesmiddelen die door de Staat bereid, gefabriceerd of aangekocht worden met het oog op de profylaxe tegen besmettelijke ziekten of op de producten die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn voor de normale farmaceutische distributie. Indien de Minister of zijn afgevaardigde om dergelijke controle verzoekt, belet dit het in de handel brengen van het geneesmiddel door de houder van de VHB niet.

De Minister of zijn afgevaardigde specificeert in zijn verzoek de voorwaarden en modaliteiten van deze controle.

§ 2. Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of de vergunninghouder kan de Minister of zijn afgevaardigde op advies van de Commissie van Advies bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van dit Deel, afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in artikel 86, voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie. Deze afwijkingen kunnen worden toegestaan voor zover de vergunninghouder of de aanvrager het bewijs levert dat het hun geheel of ten dele onmogelijk is bepaalde bestanddelen van een geneesmiddel te controleren of te doen controleren.

Indien de afwijking wordt toegestaan, bepaalt de Minister of zijn afgevaardigde de te vervullen voorwaarden. Deze worden in een door het FAGG bijgehouden register ingeschreven.

— dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, même si la fabrication a été effectuée dans la Communauté européenne, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'AMM.

Si la personne qualifiée ne peut pas effectuer les contrôles visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, elle peut les faire effectuer par un laboratoire agréé par le Ministre ou par un autre Etat membre.

Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un autre Etat membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché en Belgique, pour autant qu'ils soient accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée issue de cet Etat membre.

§ 2. Dans le cas de médicaments importés d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté européenne et le pays exportateur, garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par le présent Titre de la présente Partie, et que les contrôles prévus au § 1<sup>er</sup>, premier alinéa, deuxième tiret, ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée est relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles. Les lots de médicaments doivent être accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée issue de cet Etat.

§ 3. Dans tous les cas, la personne qualifiée mentionne, dans un registre prévu à cet effet, le détail des opérations et des analyses de contrôle effectuées, ainsi que leurs résultats. Ce registre peut être tenu en format informatisé. Elle signe ces résultats.

La personne qualifiée doit pouvoir apporter la preuve que les analyses permettant contrôler la bonne qualité des matières premières et des médicaments ont été réellement effectuées. A cette fin, la personne qualifiée tient à la disposition de l'AFMPS des échantillons des produits dont il a attesté la conformité. Ces échantillons doivent être suffisants pour pouvoir effectuer les examens analytiques ou autres contrôles requis. Ils doivent être scellés par la personne qualifiée et authentifiés par sa signature. Ces échantillons doivent être conservés pendant la durée prescrite à l'annexe IV du présent arrêté.

Le registre est tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées. Les registres sont conservés par les titulaires d'autorisation pendant dix ans à partir du jour de leur clôture. En outre, le titulaire d'autorisation tient à tout moment à la disposition de l'AFMPS une signature déclarée conforme de la personne qualifiée.

### CHAPITRE III. — *Dispositions particulières*

**Art. 87.** § 1<sup>er</sup>. Sans préjudice des contrôles prévus à l'article 86, l'ISSP peut assurer, à la demande du Ministre ou de son délégué, le contrôle des médicaments préparés, fabriqués ou acquis par l'Etat et destinés à la prophylaxie des maladies transmissibles, ou encore de ceux qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale. Le fait que le Ministre ou son délégué requière un tel contrôle n'empêche pas la mise sur le marché du médicament par le titulaire de l'AMM.

Le Ministre ou son délégué spécifie dans sa demande les conditions et les modalités de ce contrôle.

§ 2. Sur demande motivée du demandeur ou du titulaire d'autorisation, le Ministre ou son délégué peut accorder, sur base d'un avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la présente Partie, des exemptions aux obligations visées à l'article 86, pour autant que ce soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations peuvent être accordées si le titulaire d'autorisation ou le demandeur apporte la preuve de l'impossibilité totale ou partielle de contrôler ou de faire contrôler certains composants d'un médicament.

Si la dérogation est accordée, le Ministre ou son délégué détermine les conditions à remplir. Celles-ci sont inscrites dans un registre tenu par l'AFMPS.

**Art. 88.** § 1. Elke partij van het eindproduct van de uit menselijk bloed of plasma door openbare of privé-instellingen op industriële wijze bereide geneesmiddelen met uitzondering van volledig bloed, plasma en bloedcellen, wordt, vóór het in de handel brengen ervan, onderworpen aan een analyse uitgevoerd door het WIV of door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium. Deze instanties gaan na of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Deze analyse gebeurt met inachtneming van de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

Te dien einde maakt de houder van de VHB monsters van de betrokken partij over aan het WIV in voldoende hoeveelheid om de nodige analyses te kunnen doen, alsook kopie van de controleverslagen bedoeld in artikel 86. Tegelijkertijd deelt hij het aantal verpakkingseenheden per partij mee. Deze analyse strekt ertoe na te gaan of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Het WIV voert na bestudering van de controleverslagen op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het eindproduct uitgevoerde proeven opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in het dossier voor de VHB vervatte bepalingen. De uit te voeren proeven kunnen evenwel worden beperkt tot wat gerechtvaardigd is.

Voor iedere partij die wordt vrijgegeven, levert het WIV een certificaat af, genaamd "EU official control authority batch release certificate".

Deze analyse gebeurt binnen de 60 dagen na ontvangst van de monsters.

Het WIV stelt het FAGG, de lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is, het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, de houder van de VHB en, in voorkomend geval, het Europees Bureau en de fabrikant binnen deze termijn op de hoogte van de resultaten van de analyse indien blijkt dat de partij geneesmiddelen niet conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde maatregelen neemt ten aanzien van de houder van de VHB of de fabrikant omdat bij de analyse gebleken is dat de betrokken partij geneesmiddelen niet in overeenstemming is met de controleverslagen of met de specificaties in het dossier voor de VHB, stelt zij de betrokken lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is en, in voorkomend geval, het Europees Bureau, hiervan in kennis.

§ 2. De partijen van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma bedoeld in § 1, eerste lid van dit artikel die reeds werden geanalyseerd door de bevoegde instantie van een andere lidstaat en die na analyse conform werden verklaard met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB worden vrijgesteld van de analyse bedoeld in § 1, op voorwaarde dat zij vergezeld zijn van de analysecertificaten verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat. De houder van de VHB notificeert voor de betrokken partij kopie van deze analysecertificaten aan het WIV.

**Art. 89.** § 1. Elke partij van het eindproduct van immunologische geneesmiddelen, wordt, voor het in de handel brengen ervan, onderworpen aan een analyse uitgevoerd door het WIV of door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium. Deze instanties gaan na of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Deze analyse gebeurt met inachtneming van de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

Te dien einde maakt de houder van de VHB monsters van de betrokken partij over aan het WIV in voldoende hoeveelheid om de nodige analyses te kunnen doen, alsook kopie van de controleverslagen bedoeld in artikel 86. Tegelijkertijd deelt hij het aantal verpakkingseenheden per partij mee. Deze analyse strekt ertoe na te gaan of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Het WIV voert na bestudering van de controleverslagen op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het eindproduct uitgevoerde proeven opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in het dossier voor de VHB vervatte bepalingen. De uit te voeren proeven kunnen evenwel worden beperkt tot wat gerechtvaardigd is.

Voor iedere partij die wordt vrijgegeven, levert het WIV een certificaat af, genaamd "EU official control authority batch release certificate".

Deze analyse gebeurt binnen de 60 dagen na ontvangst van de monsters.

**Art. 88.** § 1<sup>er</sup>. Chaque lot de produit fini de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains préparés industriellement par des établissements publics ou privés, à l'exclusion du sang total, du plasma et des cellules sanguines, est soumis à une analyse effectuée par l'ISSP ou par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, avant sa mise sur le marché. Ces instances vérifient si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. Cette analyse s'effectue conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

A cette fin, le titulaire de l'AMM transmet des échantillons du lot concerné à l'ISSP en quantité suffisante pour pouvoir effectuer les analyses nécessaires, ainsi qu'une copie des comptes rendus de contrôle visés à l'article 86. Simultanément, il communique le nombre d'unités d'emballage par lot. Cette analyse vise à vérifier si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. L'ISSP reconduit, après étude des comptes rendus de contrôle sur les échantillons fournis, l'ensemble des essais effectués sur le produit fini par le fabricant, conformément aux dispositions figurant à ces fins dans le dossier de l'AMM. Les essais à reconduire peuvent être limités à ce qui est justifié.

Pour chaque lot qu'il libère, l'ISSP délivre un certificat, dénommé "EU official control authority batch release certificate".

Cette analyse est faite dans les 60 jours à compter de la réception des échantillons.

L'ISSP notifie, dans le même délai, à l'AFMPS, aux Etats membres dans lesquels le médicament est également autorisé, à la Direction européenne de la qualité des médicaments, au titulaire de l'AMM et, le cas échéant, à l'Agence européenne et au fabricant, les résultats du contrôle s'il apparaît que le lot de médicaments n'est pas conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM.

Si le Ministre ou son délégué a pris des mesures à l'encontre du titulaire de l'AMM ou du fabricant parce qu'il a été constaté lors de l'analyse que le lot de médicaments concerné n'était pas conforme aux comptes rendus de contrôle ou aux spécifications prévues dans le dossier de l'AMM, il en informe les autres Etats membres concernés dans lesquels le médicament est également autorisé et, le cas échéant, l'Agence européenne.

§ 2. Les lots de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains visés au § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, du présent article qui ont déjà été analysés par l'autorité compétente d'un autre Etat membre et qui ont été déclarés conformes après analyse aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM sont exemptés de l'analyse prévue au § 1<sup>er</sup>, à condition qu'ils soient accompagnés des certificats d'analyse octroyés par l'autorité compétente de cet Etat membre. Le titulaire de l'AMM notifie, pour chaque lot concerné, une copie de ces certificats d'analyse à l'ISSP.

**Art. 89.** § 1<sup>er</sup>. Chaque lot du produit fini de médicaments immunologiques est soumis à une analyse effectuée par l'ISSP ou par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, avant sa mise sur le marché. Ces instances vérifient si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. Cette analyse s'effectue conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

A cette fin, le titulaire de l'AMM transmet des échantillons du lot concerné à l'ISSP en quantité suffisante pour pouvoir effectuer les analyses nécessaires, ainsi qu'une copie des comptes rendus de contrôle visés à l'article 86. Simultanément, il communique le nombre d'unités d'emballage par lot. Cette analyse vise à vérifier si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. L'ISSP reconduit, après étude des comptes rendus de contrôle sur les échantillons fournis, l'ensemble des essais effectués sur le produit fini par le fabricant, conformément aux dispositions figurant à ces fins dans le dossier de l'AMM. Les essais à reconduire peuvent être limités à ce qui est justifié.

Pour chaque lot qu'il libère, l'ISSP délivre un certificat, dénommé "EU official control authority batch release certificate".

Cette analyse est faite dans les 60 jours à compter de la réception des échantillons.



Het WIV stelt het FAGG, de Lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is, het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, de houder van de VHB en, in voorkomend geval, het Europees Bureau en de fabrikant binnen deze termijn op de hoogte van de resultaten van de analyse indien blijkt dat de partij geneesmiddelen niet conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde maatregelen neemt ten aanzien van de houder van de VHB of de fabrikant omdat bij de analyse gebleken is dat de betrokken partij geneesmiddelen niet in overeenstemming is met de controleverslagen of met de specificaties in het dossier voor de VHB, stelt zij de betrokken Lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is en, in voorkomend geval, het Europees Bureau hiervan in kennis.

§ 2. De partijen van immunologische geneesmiddelen die reeds werden geanalyseerd door de bevoegde instantie van een andere Lidstaat en die na analyse conform werden verklaard met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB worden vrijgesteld van de analyse bedoeld in § 1, op voorwaarde dat zij vergezeld zijn van de analysecertificaten verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat. De houder van de VHB notificeert voor de betrokken partij kopie van deze analysecertificaten aan het WIV.

## TITEL VII. — Groothandel in geneesmiddelen

### HOOFDSTUK I. — Vergunning voor groothandel

**Art. 90.** Ter verkrijging van de vergunning bedoeld in artikel 12ter, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen moet de aanvrager tenminste aan de volgende eisen voldoen :

1) beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, zodat een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen wordt gewaarborgd;

2) beschikken over gekwalificeerd personeel en met name een persoon die de kwalificatie heeft bedoeld in artikel 95, § 2, die de verantwoordelijkheid draagt;

3) zich ertoe verbinden de verplichtingen bedoeld in artikel 94 na te leven.

De aanvraag dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde en moet de ter staving dienende inlichtingen inzake de vereisten bedoeld in dit artikel omvatten en moet gepresenteerd zijn op de door het FAGG opgestelde formulieren. De aanvraag dient eveneens de geneesmiddelen te specificeren die hij wenst te distribueren.

**Art. 91.** De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn beslissing aan de aanvrager mee binnen een termijn van 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag. De persoon bedoeld in artikel 97, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvang van deze termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig artikel 90.

**Art. 92.** In geval van een aanvraag tot wijziging van één van de in artikel 90, eerste lid, 1) en 3), bedoelde elementen door de houder van de vergunning, deelt de Minister of zijn afgevaardigde zijn beslissing mee aan de aanvrager binnen een termijn van 30 dagen na de indiening van een geldige aanvraag. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot 90 dagen worden verlengd. De persoon bedoeld in artikel 97, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvang van de toepasselijke termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig artikel 90. Indien toepassing wordt gemaakt van de verlenging van de termijn tot 90 dagen worden de redenen daartoe meegedeeld.

**Art. 93.** De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschafft over de krachtens artikel 90 verschafte inlichtingen alsmede over de in dat artikel bedoelde verantwoordelijke persoon; wanneer de Minister of zijn afgevaardigde van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in artikel 91 of 92 genoemde termijnen opgeschort totdat de gevraagde nadere inlichtingen verstrekt worden.

**Art. 94.** De houder van de vergunning voor de groothandel is tenminste verplicht :

1) de verbintenis aan te gaan de in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen ten allen tijde toegang te verlenen tot de in 90, 1), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting;

2) de geneesmiddelen slechts te betrekken bij andere vergunninghouders bedoeld in dit Deel;

L'ISSP notifie, dans le même délai, à l'AFMPS, aux Etats membres dans lesquels le médicament est également autorisé, à la Direction européenne de la qualité des médicaments, au titulaire de l'AMM et, le cas échéant, à l'Agence européenne et au fabricant, les résultats de l'analyse s'il apparaît que le lot de médicaments n'est pas conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM.

Si le Ministre ou son délégué a pris des mesures à l'encontre du titulaire de l'AMM ou du fabricant parce qu'il a été constaté lors de l'analyse que le lot de médicaments concerné n'est pas conforme aux comptes rendus de contrôle ou aux spécifications prévues dans le dossier de l'AMM, elle en informe les autres Etats membres concernés dans lesquels le médicament est également autorisé et, le cas échéant, l'Agence européenne.

§ 2. Les lots de médicaments immunologiques qui ont déjà été analysés par l'autorité compétente d'un autre Etat membre et qui ont été déclarés conformes après analyse aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM sont exemptés de l'analyse prévue au § 1<sup>er</sup>, à condition qu'ils soient accompagnés des certificats d'analyse octroyés par l'autorité compétente de cet Etat membre. Le titulaire de l'AMM notifie, pour chaque lot concerné, une copie de ces certificats d'analyse à l'ISSP.

## TITRE VII. — Distribution en gros des médicaments

### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Autorisation de distribution en gros

**Art. 90.** Afin d'obtenir l'autorisation visée à l'article 12ter, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, le demandeur doit au moins satisfaire aux exigences suivantes :

1) disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;

2) disposer d'un personnel qualifié et notamment d'une personne qui a la qualification visée à l'article 95, § 2, qui assume la responsabilité;

3) s'engager à respecter les obligations qui lui incombent en vertu de l'article 94.

La demande doit être adressée au Ministre ou à son délégué sur les formulaires établis par l'AFMPS et doit comprendre les renseignements justificatifs concernant les exigences visées au présent article. La demande doit également spécifier les médicaments que le demandeur souhaite distribuer.

**Art. 91.** Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 90 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. La personne visée à l'article 97, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle ce délai prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu de l'article 90.

**Art. 92.** En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 90, premier alinéa, points 1) et 3), le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 30 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé jusqu'à 90 jours. La personne visée à l'article 97, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle le délai applicable prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu de l'article 90. S'il est fait application de la prolongation du délai jusqu'à 90 jours, les raisons en sont communiquées.

**Art. 93.** Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 90, ainsi qu'en ce qui concerne la personne responsable visée à cet article; lorsque le Ministre ou son délégué se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 91 ou 92 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises soient fournies.

**Art. 94.** Le titulaire d'une autorisation de distribution en gros est au moins tenu de :

1) s'engager de rendre les locaux, les installations et les équipements visés à l'article 90, 1), en tout temps accessibles aux personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments;

2) ne se procurer ses approvisionnements de médicaments qu'auprès des autres titulaires d'autorisation visés dans la présente Partie;

3) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan andere vergunninghouders bedoeld in deze Titel van dit Deel of aan personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen; indien de geneesmiddelen bestemd zijn voor een andere lidstaat, de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan houders van een vergunning verleend door de bevoegde instantie van die lidstaat of aan personen die krachtens de wetgeving van die lidstaat daartoe gemachtigd zijn;

4) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen te leveren aan de houders van een vergunning voor de groothandel die belast zijn met verplichtingen inzake openbare dienstverlening zoals voorzien in artikel 100, hierna groothandelaars-verdelers genoemd, op zodanige wijze dat deze in staat zijn om aan hun verplichtingen bedoeld in artikel 12quinquies van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 101 te voldoen alsook aan de personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen;

5) de Minister of zijn afgevaardigde minstens 15 dagen voorafgaand aan elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 90 ingediende inlichtingen wenst aan te brengen daarvan in kennis te stellen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 90, eerste lid, 2) bedoelde verantwoordelijke persoon de Minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen;

6) te beschikken over een urgentieplan waardoor de daadwerkelijke tenuitvoerlegging van elke actie tot het uit de handel nemen bevolen door het FAGG of de bevoegde instanties van een andere lidstaat of in samenwerking met de fabrikant of houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel, wordt gewaarborgd;

7) een documentatie te bewaren, die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen wordt bijgehouden, waarin voor elke inkomende en uitgaande transactie tenminste de volgende gegevens zijn opgenomen :

- datum;
- naam van het geneesmiddel;
- ontvanger en/of geleverde hoeveelheid;
- naam en adres van de leverancier of de ontvanger naar gelang van het geval;
- het partijnummer.

Daarenboven moet op verzoek van het FAGG een overzicht kunnen voorgelegd worden per geneesmiddel van de geleverde hoeveelheden van dat geneesmiddel en dit per persoon bedoeld in het eerste lid aan wie geleverd werd. In het geval van geneesmiddelen bedoeld in artikel 58 van Hoofdstuk III van Titel III van dit Deel kan het FAGG tevens verzoeken per geneesmiddel de in dat artikel voorziene unieke code mee te delen. Het FAGG bepaalt de periode waarop deze overzichten betrekking hebben. Deze periode kan echter niet verder dan vijf jaar teruggaan in de tijd.

8) de in punt 7) bedoelde documentatie gedurende vijf jaar ter beschikking te houden van het FAGG;

9) zich te richten naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken, opgenomen in bijlage V van dit besluit;

10) erover te waken dat de verantwoordelijke persoon aanwezig is bij het uitoefenen van de distributie-activiteiten; indien deze deeltijds worden uitgeoefend, dient zijn uurregeling precies aangegeven te worden; in zoverre er verschillende distributiepunten zijn, dient de uurregeling aangegeven te worden voor elk distributiepunt; de uurregeling van de aanwezigheden moet verzekeren dat de verantwoordelijke personen hun taken en hun verantwoordelijkheden kunnen uitoefenen rekening houdend met de belangrijkheid van de distributie-activiteit;

11) een telefoon- en faxnummer ter beschikking te stellen van het FAGG waarop de vergunninghouder, voor dringende gevallen, permanent contacteerbaar is.

**Art. 95. § 1.** Indien de vergunninghouder bedoeld in artikel 74 van Titel VI van dit Deel beroep doet op de toepassing artikel 12ter, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen, moet hij tevens de verplichtingen bedoeld in de artikelen 90 en 94 naleven. Het feit dat de vergunninghouder beide activiteiten uitoefent wordt tevens vermeldt op de vergunning.

De vergunninghouder bedoeld in artikel 90 dient echter wel een vergunning voor de vervaardiging te bekomen indien hij deze activiteiten wenst uit te oefenen, ook indien de vervaardiging, in- of uitvoer als bijberoep wordt uitgeoefend.

3) s'engager à ne livrer les médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation visés dans le présent Titre de la présente Partie ou qu'aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public telles que visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments; lorsque les médicaments sont destinés à un autre Etat membre, s'engager à ne livrer les médicaments qu'à des personnes titulaires d'une autorisation octroyée par l'autorité compétente de cet Etat membre ou qu'à des personnes autorisées à cet effet en vertu de la réglementation de cet Etat membre;

4) s'engager à livrer les médicaments aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros chargés d'obligations de service public tels que visés à l'article 100, ci-après dénommés grossistes-répartiteurs, de manière à ce que ceux-ci puissent satisfaire aux obligations visées à l'article 12quinquies de la loi sur les médicaments et à l'article 101, ainsi qu'aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public telles que visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments;

5) informer le Ministre ou son délégué au moins 15 jours avant toute modification qu'il désire apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 90; toutefois, le Ministre ou son délégué est informé sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne responsable visée à l'article 90, alinéa 1<sup>er</sup>, 2);

6) posséder un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par l'AFMPS ou par les autorités compétentes d'un autre Etat membre, ou engagée en coopération avec le fabricant ou le titulaire de l'AMM du médicament concerné;

7) conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme des factures d'achats-ventes, soit sous forme informatisée, comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie, qu'elle fasse ou non l'objet d'un paiement, au moins les renseignements suivants :

- la date;
- le nom du médicament;
- la quantité reçue et/ou fournie;
- les nom et adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas;
- le numéro de lot.

En outre, à la demande de l'AFMPS, un relevé des quantités livrées de médicament doit pouvoir être produit par médicament et par personne visée à l'alinéa 1<sup>er</sup> à qui a été livrée. Dans le cas des médicaments visés à l'article 58 du Chapitre III du Titre III de la présente Partie, l'AFMPS peut également demander que le code unique visé à cet article soit communiqué par médicament. L'AFMPS détermine la période à laquelle les relevés se rapportent. Cette période ne peut remonter à plus de cinq ans dans le temps.

8) tenir la documentation visée au point 7) à la disposition de l'AFMPS durant une période de cinq ans;

9) se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution prévues à l'annexe V du présent arrêté;

10) veiller à ce que la personne responsable soit présente lors des activités de distribution; si celles-ci s'exercent à temps partiel, son horaire doit être déclaré avec précision; dans le cas où il y a plusieurs points de distribution, l'horaire doit être déclaré pour chaque point de distribution; l'horaire des présences doit assurer que les personnes responsables puissent assumer leurs tâches et leurs responsabilités en tenant compte de l'importance de l'activité de distribution;

11) mettre à la disposition de l'AFMPS, pour les cas d'urgence, un numéro de téléphone et un numéro de fax auxquels le titulaire d'autorisation est joignable en permanence.

**Art. 95. § 1<sup>er</sup>.** Si le titulaire d'autorisation visé à l'article 74 du Titre VI de la présente Partie demande l'application de l'article 12ter, alinéa 6, de la loi sur les médicaments, il doit en même temps respecter les obligations visées aux articles 90 et 94. Le fait que le titulaire exerce les deux activités est également mentionné sur l'autorisation.

Le titulaire d'autorisation visé à l'article 90 doit obtenir une autorisation de fabrication s'il souhaite exercer ces activités, même lorsque l'activité de fabrication, d'importation ou d'exportation est exercée accessoirement.

§ 2. De verantwoordelijke persoon bedoeld in artikel 90, eerste lid, 2), dient houder te zijn van het wettelijk diploma van apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, arts of master in de geneeskunde, dierenarts of master in de diergeneeskunde, scheikundige of master in de chemie, bioloog of master in de biologie, bio-medicus of master in de biomedische wetenschappen, behaald overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of er wettelijk zijn van vrijgesteld.

**Art. 96.** De vergunningen voor de groothandel in geneesmiddelen verleend door een andere lidstaat worden erkend op voorlegging van een kopie van deze vergunning, voor echt verklaard door de bevoegde instantie van die lidstaat.

Op verzoek van een andere lidstaat of de Europese Commissie worden alle relevante gegevens verstrekt over de door de Minister of zijn afgevaardigde verleende vergunningen. Indien een vergunning geschorst of ingetrokken wordt, stelt het FAGG de bevoegde instanties van de andere lidstaten en de Europese Commissie daarvan in kennis.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat een vergunninghouder waarvan de vergunning verleend werd door een andere lidstaat niet of niet meer voldoet aan de vergunningsvoorwaarden stelt hij de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat en de Europese Commissie daarvan op de hoogte.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde op de hoogte gesteld wordt door de bevoegde instantie van een andere lidstaat dat de vergunninghouder van een door hem verleende vergunning niet of niet meer voldoet aan de vergunningsvoorwaarden, past hij de procedure bedoeld in artikel 98, § 2 toe. Hij stelt de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat en de Europese Commissie op de hoogte van zijn beslissing alsmede van de redenen daarvan.

**Art. 97.** Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12ter, vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in artikel 90 alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken bedoeld in artikel 12ter, twaalfde lid van dezelfde wet en omschreven in bijlage V van dit besluit wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experts te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1 van de wet op de geneesmiddelen met de leiding het onderzoek.

Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

**Art. 98.** § 1. De Minister of zijn afgevaardigde deelt binnen de 90 dagen na de melding van de ontvangst van een geldige aanvraag tot vergunning zijn ontwerp van beslissing genomen op basis van dit verslag mee aan de aanvrager. Ingeval van een aanvraag tot wijziging van de vergunning zijn de termijnen bedoeld in artikel 92 van toepassing. Bij de beslissing wordt een kopie van het verslag gevoegd.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde de intentie heeft om de vergunning of wijziging van de vergunning te weigeren, kan de aanvrager de Minister of zijn afgevaardigde verzoeken het dossier voor te leggen aan de Commissie van Advies, bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van dit Deel. Dit verzoek moet ingediend worden binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager.

§ 2. Indien bij onderzoek blijkt dat de vergunninghouder niet langer voldoet aan de verplichtingen van deze Titel van dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van een verslag opgesteld overeenkomstig artikel 97 de vergunning schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de vergunninghouder. Op verzoek van de vergunninghouder in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

§ 2. La personne responsable visée à l'article 90, alinéa 1<sup>er</sup>, 2<sup>o</sup>, doit être porteur du diplôme légal de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, de médecin ou de master en médecine, de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire, de chimiste ou de master en sciences chimiques, de biologiste ou de master en sciences biologiques, de bio-médecin ou de master en sciences biomédicales, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou en être légalement dispensée.

**Art. 96.** Les autorisations de distribution en gros de médicaments octroyées par un autre Etat membre sont reconnues sur présentation d'une copie de l'autorisation déclarée conforme par l'autorité compétente de cet Etat membre.

A la requête d'un autre Etat membre ou de la Commission européenne, est fournie toute information utile concernant les autorisations octroyées par le Ministre ou son délégué. Si une autorisation est suspendue ou retirée, l'AFMPS en informe les autorités compétentes des autres Etats membres et la Commission européenne.

Lorsque le Ministre ou son délégué estime que le titulaire d'une autorisation octroyée par un autre Etat membre ne répond pas ou ne répond plus aux conditions d'autorisation, il en informe immédiatement l'autorité compétente de l'Etat membre concerné et la Commission européenne.

Lorsque le Ministre ou son délégué est informé par l'autorité compétente d'un autre Etat membre que le titulaire d'une autorisation octroyée par lui ne répond pas ou ne répond plus aux conditions d'autorisation, il applique la procédure visée à l'article 98, § 2. Il informe l'autorité compétente de l'Etat membre concerné et la Commission européenne de sa décision ainsi que de ses motifs.

**Art. 97.** L'enquête sur l'exactitude des données fournies visées à l'article 12ter, alinéa 5, de la loi sur les médicaments et décrites à l'article 90, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de distribution visées à l'article 12ter, alinéa 12, de la même loi et décrites à l'annexe V du présent arrêté, est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la même loi. Ces personnes peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le Ministre ou par son délégué.

Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

Un rapport comprenant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique le rapport au Ministre ou à son délégué.

**Art. 98.** § 1<sup>er</sup>. Le Ministre ou son délégué communique à l'intéressé son projet de décision prise sur base de ce rapport, dans les 90 jours suivant la communication de la réception d'une demande d'autorisation recevable. En cas de demande de modification de l'autorisation, les délais visés à l'article 92 s'appliquent. Une copie du rapport est jointe à la décision.

Si le Ministre ou son délégué a l'intention de refuser l'autorisation ou la modification de l'autorisation, le demandeur peut demander que le dossier soit soumis à l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la présente Partie. Cette requête doit être introduite dans les 15 jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 2. Si lors d'une enquête, il apparaît que le titulaire de l'autorisation ne répond plus aux obligations du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base du rapport établi conformément à l'article 97, suspendre ou radier l'autorisation. Il informe le titulaire de l'autorisation de son intention de suspension ou radiation. A la requête du titulaire de l'autorisation introduite dans les 15 jours de la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué, le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.



§ 3. Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of vergunninghouder kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van het advies van de Commissie van Advies tijdelijke afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in deze Titel van dit Deel voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Deze afwijkingen worden toegestaan voor een periode van één jaar en zijn hernieuwbaar met een periode van twee jaar.

**Art. 99.** Indien de vergunninghouder levert aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek, zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen, moet de vergunninghouder voor elkeen van die leveringen alle documenten bijvoegen waaraan onderstaande gegevens kunnen ontleend worden :

- datum;
- naam en farmaceutische vorm van het geneesmiddel;
- geleverde hoeveelheid;
- naam en adres van de leverancier en de ontvanger;
- het partijnummer en in het geval van geneesmiddelen bedoeld in artikel 58 van Titel III van dit Deel, de in dit artikel voorziene unieke code.

#### HOOFDSTUK II. — *Verplichtingen inzake openbare dienstverlening*

**Art. 100.** De aanvrager van een vergunning voor de groothandel die de activiteit bedoeld in artikel 12ter, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen, wenst uit te oefenen moet naast het voldoen aan de vereisten bedoeld in de artikelen 90 en 94, de streek opgeven die hij wenst te bedienen.

**Art. 101.** De houder van dergelijke vergunning, groothandelaar-verdeler genoemd, is bovendien tenminste verplicht :

- 1) voortdurend over een geneesmiddelenvoorraad te beschikken waarmee hij dagelijks en op gebruikelijke wijze kan voorzien in de behoeften van de streek die hij bedient. Die voorraad moet overeenstemmen enerzijds met twee-derde van het aantal geneesmiddelen die in België in de handel zijn en anderzijds met de gemiddelde waarde van de maandelijkse omzet van het vorig jaar per geneesmiddel;
- 2) de verbintenis aan te gaan deel te nemen aan een wachttol die door de beroepsorganisaties van de groothandelaars-verdelers is bepaald voor de streek die hij bedient of door de Minister of zijn afgevaardigde indien deze beroepsorganisaties in gebreke blijven;
- 3) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen te leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek van de streek die hij bedient;
- 4) personeel, verkoop- en uitvoeringsdiensten alsmede vervoermiddelen in toereikend aantal te bezitten en ter beschikking te houden om te kunnen voorzien in de dagelijkse bevoorrading van de streek die hij bedient;
- 5) alle nodige schikkingen te treffen om de in de handel gebrachte geneesmiddelen bij hoogdringendheid te kunnen leveren indien zulks vereist is en zo niet, uiterlijk binnen de 24 uur na de bestelling;
- 6) alle nodige schikkingen te treffen om in voorkomend geval in zijn vervanging te voorzien door een andere groothandelaar-verdeler die op dezelfde wachttol voorkomt;
- 7) wanneer hij van wacht is, bestendig beschikbaar te zijn om geneesmiddelen te leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen evenals tenminste een levering aan huis te organiseren binnen de streek die hij bedient voor die personen.

De groothandelaar-verdeler die de vergunning verkrijgt, heeft voor wat betreft de verplichtingen bedoeld in het eerste lid, 1), drie maand om te voldoen aan de verplichting te beschikken over een voorraad die overeenstemt met twee-derde van het aantal geneesmiddelen die in België in de handel zijn en één jaar om te voldoen aan de verplichting te beschikken over een voorraad die overeenstemt met de gemiddelde waarde van de maandelijkse omzet van het vorig jaar per geneesmiddel.

#### TITEL VIII. — *Uitzonderingsbepalingen*

**Art. 102.** § 1. In toepassing van de artikelen 6quater, § 1, 1°) en 12bis, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de houder van een vergunning bedoeld in artikel 74 van Titel VI van dit Deel op verzoek van een apotheker een magistrale bereiding uitvoeren en leveren op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt of op basis van een schriftelijk verzoek voor een groep patiënten van een voorschrijver voor zover aan de hierna volgende voorwaarden wordt voldaan :

§ 3. Sur demande motivée du demandeur ou du titulaire de l'autorisation, le Ministre ou son délégué peut accorder, sur base de l'avis de la Commission consultative, des exemptions temporaires aux obligations visées par le présent Titre de la présente Partie, pour autant que ce soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations sont accordées pour une durée d'un an et sont renouvelables par période de deux ans.

**Art. 99.** Si le titulaire d'autorisation livre aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public telles que visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'autorisation doit joindre pour chacune de ces livraisons les documents permettant de connaître :

- la date;
- le nom et la forme pharmaceutique du médicament;
- la quantité fournie;
- le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire;
- le numéro de lot et, dans le cas des médicaments visés à l'article 58 du Titre III de la présente Partie, le code unique prévu par cet article.

#### CHAPITRE II. — *Obligations de service public*

**Art. 100.** Le demandeur d'une autorisation de distribution en gros qui souhaite exercer l'activité visée à l'article 12ter, alinéa 10, de la loi sur les médicaments, doit répondre aux exigences visées aux articles 90 et 94, et indiquer la région qu'il souhaite desservir.

**Art. 101.** En outre, le titulaire d'une telle autorisation, dénommé grossiste-répartiteur, est au moins tenu de :

- 1) posséder de façon permanente un stock de médicaments lui permettant d'approvisionner journalièrement et normalement la région qu'il dessert. Ce stock doit correspondre, d'une part, aux deux tiers du nombre de médicaments mis sur le marché en Belgique et, d'autre part, à la valeur moyenne des chiffres d'affaires mensuels de l'année précédente par médicament;
- 2) s'engager à participer à un rôle de garde établi par les organisations professionnelles des grossistes-répartiteurs pour la région qu'il dessert, ou par le Ministre ou son délégué si ces organisations restent en défaut;
- 3) s'engager à livrer des médicaments aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public de la région qu'il dessert;
- 4) avoir et maintenir à sa disposition un personnel, des services de vente et d'exécution ainsi que les moyens de transport nécessaires pour assurer l'approvisionnement journalier de la région qu'il dessert;
- 5) prendre toutes les dispositions utiles pour assurer la livraison d'urgence des médicaments sur le marché dans les cas qui le requièrent et, sinon, dans les vingt-quatre heures de la commandé au plus tard;
- 6) prendre toutes les dispositions utiles pour assurer, en cas de nécessité, son remplacement par un autre grossiste-répartiteur inscrit au même rôle de garde;
- 7) lorsqu'il est de garde, être en permanence en mesure de livrer des médicaments aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public telles que visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments et organiser, dans la région qu'il dessert, au moins un service de distribution à domicile pour ces personnes.

En ce qui concerne les obligations visées à l'alinéa 1<sup>er</sup>, 1), le grossiste-répartiteur qui reçoit l'autorisation dispose d'un délai de trois mois pour remplir l'obligation de disposer d'un stock qui correspond aux deux tiers du nombre de médicaments mis sur le marché en Belgique et d'un délai d'un an pour remplir l'obligation de disposer d'un stock qui correspond à la valeur moyenne des chiffres d'affaires mensuels de l'année précédente par médicament.

#### TITRE VIII. — *Dispositions d'exception*

**Art. 102.** § 1<sup>er</sup>. En application des articles 6quater, § 1<sup>er</sup>, 1°) et 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'une autorisation visée à l'article 74 du Titre VI de la présente Partie peut, sur demande d'un pharmacien, exécuter et livrer une préparation magistrale sur base d'une prescription pour un patient déterminé ou sur base d'une demande écrite pour un groupe de patients d'un prescripteur, pour autant que les conditions énumérées ci-après soient remplies :

1) het betreft volgende bereidingen :

- homeopathische geneesmiddelen;
- allergenen;
- risicohoudende geneesmiddelen;
- cefalosporinen en penicillines;
- alle steriele bereidingen;
- mengsels van gassen voor medicinaal gebruik met wisselende samenstelling en bestemd voor het testen van de longfunctie;

2) de houder van de vergunning beschikt over een vergunning voor die activiteit en beschikt over de adequate installaties en uitrusting voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding, die daartoe door de vergunninghouder gevalideerd zijn;

3) de houder van de vergunning stelt een protocol op dat de onderrichtingen beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en bezorgd aan de apotheker die de uitbesteding heeft gevraagd. Het protocol vermeldt tevens de datum van de bereiding, de aanduiding van het type bereiding met opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de beschikbare gegevens inzake de vervaldatum;

4) voor de homeopathische geneesmiddelen, kan het protocol voorzien bij punt 3) vervangen worden door een algemeen protocol, in voorkomend geval opgesteld met verwijzing naar de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, naar de in de Lidstaten officieel in gebruik zijnde farmacopees. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en wordt ter beschikking gehouden van de apotheker die de uitbesteding gevraagd heeft. Het algemeen protocol bepaalt dat de datum van de bereiding en de aanduiding van het type bereiding met opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling volgens de homeopathische traditie op de verpakking worden vermeld; deze gegevens inzake de samenstelling worden tevens vermeld op de bestelbon en/of de verzendnota;

5) de verpakking van de door de houder van de vergunning geleverde bereidingen vermeldt de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, alsook het lotnummer van de bereiding.

§ 2. In toepassing van de artikelen *6quater*, § 1, 1<sup>o</sup>) en *12bis*, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de houder van een vergunning bedoeld in artikel 74 van Titel VI van dit Deel op verzoek van een directeur van een erkende weefselbank of zijn afgevaardigde een bereiding uitvoeren en leveren op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt of op basis van een schriftelijk verzoek voor een groep patiënten van een voorschrijver voor zover aan de hierna volgende voorwaarden wordt voldaan :

- 1) het betreft geneesmiddelen voor somatische celtherapie;
- 2) aan de vereisten bedoeld in § 1, 2), 3) en 5) is voldaan.

**Art. 103.** In toepassing van artikel *12bis*, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen kan een persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek een geneesmiddel fractioneren hetzij op basis van een voorschrift of bestelbon van een dierenarts, hetzij op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt of op basis van een schriftelijk verzoek voor een groep patiënten van een voorschrijver, voor zover aan de hierna volgende voorwaarden is voldaan :

- er bestaat geen adequate primaire verpakkingsgrootte van het geneesmiddel, vergund en in de handel in België, voor de duur van de behandeling waarvoor het voorgeschreven wordt;
- er wordt uitsluitend van grotere verpakkingen naar kleinere verpakkingen overgegaan;
- er wordt geen enkele wijziging aangebracht aan de eigenschappen van het geneesmiddel;
- de farmaceutische vorm van het geneesmiddel wordt niet veranderd;
- de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking wordt gerespecteerd.

**Art. 104.** In toepassing van artikel *12bis*, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de houder van een vergunning bedoeld in artikel 74 van Titel VI van dit Deel, op verzoek van een ziekenhuisapotheker, geneesmiddelen fractioneren en deze leveren op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt of op basis van een schriftelijk verzoek voor een groep patiënten van een voorschrijver voor zover aan de hierna volgende voorwaarden wordt voldaan :

- 1) de in artikel 103 gestelde vereisten inzake fractionering zijn vervuld;

1) cela concerne les préparations suivantes :

- médicaments homéopathiques;
- allergènes;
- médicaments à risque;
- céphalosporines et pénicillines;
- toutes les préparations stériles;
- mélanges de gaz à usage médical de composition variable et destinés au test de fonction pulmonaire;

2) le titulaire de l'autorisation dispose d'une autorisation pour cette activité et dispose de l'installation et de l'équipement adéquats pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée, qui sont validés à cet effet par le titulaire de l'autorisation;

3) le titulaire de l'autorisation établit un protocole décrivant les instructions qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et remis au pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole mentionne également la date de la préparation, l'indication du type de préparation en indiquant la composition qualitative et quantitative et les données disponibles relatives à la date de péremption;

4) pour les médicaments homéopathiques, le protocole visé au point 3) peut être remplacé par un protocole général, le cas échéant, établi par référence à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, aux pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les Etats membres. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et tenu à disposition du pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole général indique que la date de la préparation et l'indication du type de préparation en indiquant la composition qualitative et quantitative selon la tradition homéopathique, sont mentionnés sur le conditionnement; ces données relatives à la composition figurent également sur le bon de commande et/ou la note d'envoi;

5) le conditionnement des préparations livrées par le titulaire de l'autorisation mentionne la composition qualitative et quantitative ainsi que le numéro de lot de la préparation.

§ 2. En application des articles *6quater*, § 1<sup>er</sup>, 1<sup>o</sup>) et *12bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'une autorisation visée à l'article 74 du Titre VI de la présente Partie peut, sur demande d'un directeur d'une banque de tissus agréée ou de son délégué, exécuter et livrer une préparation magistrale sur base d'une prescription pour un patient déterminé ou sur base d'une demande écrite pour un groupe de patients d'un prescripteur, pour autant que les conditions énumérées ci-après soient remplies :

- 1) elle concerne des médicaments de thérapie cellulaire somatique;
- 2) les exigences visées au § 1<sup>er</sup>, 2), 3) et 5), sont remplies.

**Art. 103.** En application de l'article *12bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, une personne habilitée à délivrer des médicaments au public peut fractionner un médicament, soit sur base d'une prescription ou d'un bon de commande d'un médecin vétérinaire, soit sur base d'une prescription pour un patient déterminé ou sur base d'une demande écrite pour un groupe de patients d'un prescripteur, pour autant que les conditions suivantes soient remplies :

- il n'existe pas de taille de conditionnement primaire adéquate du médicament autorisé et mis sur le marché en Belgique, pour la durée du traitement pour lequel il est prescrit;
- le fractionnement consiste exclusivement en la division de grands conditionnements ou en la présentation en plus petits conditionnements;
- aucune modification n'est apportée aux propriétés du médicament;
- la forme pharmaceutique du médicament n'est pas modifiée;
- la date de péremption mentionnée sur le conditionnement est respectée.

**Art. 104.** En application de l'article *12bis*, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'une autorisation visée à l'article 74 du Titre VI de la présente Partie, peut, sur demande d'un pharmacien d'hôpital, fractionner des médicaments et les livrer sur base d'une prescription pour un patient déterminé ou sur base d'une demande écrite pour un groupe de patients d'un prescripteur, pour autant que les conditions énumérées ci-après soient remplies :

- 1) les exigences visées à l'article 103 concernant le fractionnement sont remplies;

2) de geneesmiddelen zijn bestemd om in de vorm van eenheidsverpakkingen afgeleverd te worden ten behoeve van de behandeling van gehospitaliseerde patiënten;

3) de houder van de vergunning beschikt over een vergunning voor die activiteit en beschikt over de adequate installaties en uitrusting voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding, die daartoe door vergunninghouder gevalideerd zijn;

4) de houder van de vergunning stelt een protocol op dat de onderrichtingen beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en bezorgd aan de apotheker die de uitbesteding heeft gevraagd. Het protocol vermeldt tevens de datum van de fractionering, het type van fractionering, alsook de beschikbare gegevens inzake de vervaldatum;

5) de verpakking van de door de houder van de vergunning geleverde geneesmiddelen vermeldt de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, alsook het lotnummer van de gefractioneerde geneesmiddelen.

**Art. 105.** In toepassing van artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 4<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen, kan de persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek op basis van een voorschrift voor een welbepaalde patiënt of, in het geval van de ziekenhuisapotheker, op basis van een schriftelijk verzoek voor een groep patiënten van een voorschrijver, vergezeld van een schriftelijke verklaring van de voorschrijver, hierna « artsenverklaring » genoemd, een geneesmiddel invoeren dat in het land van herkomst vergund is.

De in het eerste lid vermelde artsenverklaring wordt opgesteld volgens het model dat als bijlage VI bij dit besluit is gevoegd. Ze is maximaal één jaar geldig.

De persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek die om de uitvoering van een voorschrift of van een schriftelijk verzoek verzocht overeenkomstig het bepaalde in het eerste lid kan een bepaalde hoeveelheid van het betrokken geneesmiddel invoeren, overeenstemmend met de duur van de behandeling van de patiënt, zoals aangegeven in de artsenverklaring.

Indien in uitvoering van de artikelen 7, 8 of 8<sup>bis</sup> van de wet op de geneesmiddelen om redenen van volksgezondheid ten aanzien van geneesmiddelen met eenzelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in actieve substanties en met eenzelfde farmaceutische vorm een verbod tot levering, een schorsing van aflevering of een schorsing of intrekking van de VHB geldt, kan geen toepassing gemaakt worden van de bepalingen van dit artikel.

**Art. 106.** § 1. Een aanvraag tot uitvoering van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen zoals bedoeld in artikel 83 van bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004 en in artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 2<sup>o</sup>) van de wet op de geneesmiddelen dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde, vergezeld van het advies van een ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4<sup>o</sup>, tweede lid van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon waaruit blijkt dat het geneesmiddel voldoet aan de criteria om in aanmerking te komen voor gebruik in schrijnende gevallen. Iedere substantiële wijziging aan het programma dient conform dezelfde voorwaarden aangevraagd te worden.

Een substantiële wijziging is een wijziging aan het programma die de veiligheid of de fysieke en mentale integriteit van de patiënt betreft, het verloop van het programma betreft of de kwaliteit of de veiligheid van het geneesmiddel voor gebruik in schrijnende gevallen betreft.

De aanvraag tot uitvoering van het programma beschrijft onder andere de criteria volgens dewelke de patiënt(en) kan/kunnen worden opgenomen in het programma, de indicatie voor dewelke het geneesmiddel ter beschikking zal worden gesteld, de periode gedurende dewelke het programma zal lopen, de verdeling van de kosten voor transport en toediening alsook de modaliteiten volgens dewelke de niet-gebruikte geneesmiddelen zullen worden behandeld. De aanvrager stelt eveneens een standaarddocument van geïnformeerde toestemming op dat door de behandelende arts aan de patiënten die worden opgenomen in het programma zal worden voorgelegd. De aanvraag tot uitvoering van het programma bevat tevens de gegevens vermeldt in de gedetailleerde richtsnoeren aangaande geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen, bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie en wordt overeenkomstig de in die gedetailleerde richtsnoeren vervatte formulieren ingediend.

2) les médicaments sont destinés à être délivrés sous la forme de présentations unitaires pour le traitement de patients hospitalisés;

3) le titulaire de l'autorisation dispose d'une autorisation pour cette activité, et dispose de l'installation et de l'équipement adéquats pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée, et validés à cet effet par le titulaire de l'autorisation;

4) le titulaire de l'autorisation établit un protocole décrivant les instructions qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et remis au pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole mentionne également la date du fractionnement, l'indication du type de fractionnement ainsi que les données disponibles relatives à la date de péremption;

5) le conditionnement des médicaments livrés par le titulaire de l'autorisation mentionne la composition qualitative et quantitative ainsi que le numéro de lot des médicaments fractionnés.

**Art. 105.** En application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 4<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments, la personne habilitée à délivrer des médicaments au public peut, sur base d'une prescription pour un patient déterminé ou, dans le cas du pharmacien d'hôpital, sur base d'une demande écrite pour un groupe de patients d'un prescripteur, accompagnée d'une déclaration écrite du prescripteur, ci-après dénommée « déclaration du médecin », importer un médicament autorisé dans le pays d'origine.

La déclaration du médecin mentionnée à l'alinéa 1<sup>er</sup> est établie selon le modèle prévu à l'annexe VI du présent arrêté. Elle est valable au maximum un an.

La personne habilitée à délivrer des médicaments au public à qui il a été demandé d'exécuter une prescription ou une demande écrite conformément aux dispositions de l'alinéa 1<sup>er</sup>, peut importer une quantité déterminée du médicament concerné correspondant à la durée du traitement du patient telle qu'indiquée dans la déclaration du médecin.

Si, en application des articles 7, 8 ou 8<sup>bis</sup> de la loi sur les médicaments, une interdiction de livraison, une suspension de délivrance ou une suspension ou un retrait d'AMM est prise pour des raisons de santé publique à l'égard de médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et ayant la même forme pharmaceutique, les dispositions du présent article ne peuvent pas être appliquées.

**Art. 106.** § 1<sup>er</sup>. Une demande d'exécution d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel, tel que prévu à l'article 83 du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné et à l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 2<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments, doit être adressée au Ministre ou à son délégué, et accompagnée de l'avis d'un comité d'éthique visé à l'article 2, 4<sup>o</sup>, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, dont il ressort que le médicament remplit les critères pour pouvoir être utilisé en vue d'un usage compassionnel. Chaque modification substantielle au programme doit être demandée conformément aux mêmes conditions.

Une modification substantielle est une modification au programme qui concerne la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du patient, le déroulement du programme ou la qualité ou la sécurité du médicament en vue d'un usage compassionnel.

La demande d'exécution du programme décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peu(ven)t être inclus dans le programme, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme aura lieu, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités. Le demandeur établit également un document-type de consentement éclairé qui sera soumis par le médecin traitant aux patients entrant dans le programme. La demande d'exécution du programme contient également les données mentionnées dans les lignes directrices détaillées relatives aux médicaments en vue d'un usage compassionnel, publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible et est introduite conformément aux formulaires contenus dans ces lignes directrices détaillées.



De Minister of zijn afgevaardigde zendt de aanvraag door aan het Europees Bureau conform en op basis van de notificatieformulieren vastgelegd in de gedetailleerde richtsnoeren bedoeld in het vorige lid en vraagt, in voorkomend geval, in overleg met de aanvrager en het Europees Bureau, het advies van het CHMP.

In het geval waarin een advies van het CHMP gevraagd werd, kan de aanvrager het geneesmiddel slechts voor gebruik in schrijnende gevallen ter beschikking stellen voor zover het CHMP een positief advies verstrekt heeft en overeenkomstig alle daarin vervatte modaliteiten en voorwaarden. In de andere gevallen kan de aanvrager, behalve in geval van bezwaar van de Minister of zijn afgevaardigde binnen de 2 weken na de aanvraag, de ter beschikkingstelling van het geneesmiddel voor gebruik in schrijnende gevallen uitvoeren. De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de modaliteiten van het programma aangepast worden.

§ 2. Bij uitzondering kan, in dringende gevallen gemotiveerd door het feit dat, zonder aangepaste behandeling, men kan verwachten dat de dood van de patiënt op korte termijn zal plaatsvinden of dat het risico van de gevolgen te wijten aan de afwezigheid van behandeling groter zullen zijn dan het risico van de gevolgen te wijten aan het opstarten van de behandeling voorgesteld in het kader van het ter beschikking stellen van geneesmiddelen in schrijnende gevallen, afgeweken worden van bovenvermelde bepalingen, onverminderd de toepassing van de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënten.

In ieder geval meldt de aanvrager in deze gevallen de toepassing van een het ter beschikking stellen van geneesmiddelen in schrijnende gevallen aan de Minister of zijn afgevaardigde en aan een ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4°, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon; deze notificatie is vergezeld van de elementen die de dringendheid motiveren.

§ 3. De etikettering van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen moet minstens voldoen aan de bepalingen van artikel 20, f), van het koninklijk besluit van 30 juni 2004 houdende uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Bovendien moet de buitenverpakking van geneesmiddelen die aan artsen worden ter beschikking gesteld in het kader van de uitvoering van programma's inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen de vermelding «*compassionate use* — mag niet worden verkocht » of een andere vermelding met een gelijkaardige betekenis dragen.

Het geneesmiddel dat het voorwerp is van zo'n programma mag niet worden verkocht aan de patiënten opgenomen in dit programma en dit gedurende de duur van het programma vastgelegd door de uitvoerder van het programma overeenkomstig § 1, derde lid, van dit artikel.

§ 4. De uitvoerder van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen brengt de arts die de aanvraag heeft gedaan op de hoogte van het bestaan of het opzetten van het programma en zijn toepassingsvoorwaarden.

§ 5. De uitvoerder van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen bewaart een kopie van de documenten met het oog op het nazicht van de naleving van de bepalingen van de §§ 1 tot en met 4 van dit artikel. Deze documenten worden gedurende 10 jaar bewaard.

**Art. 107.** § 1. Indien een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen werd opgezet conform de bepalingen van artikel 106, kan een arts een aanvraag indienen bij de uitvoerder ervan teneinde één of meerdere van zijn patiënten te laten opnemen in dat programma.

§ 2. De behandelende arts richt per patiënt een schriftelijke aanvraag aan de uitvoerder van het programma.

Bij deze aanvraag verklaart hij :

— zich ervan bewust te zijn persoonlijk de verantwoordelijkheid op zich te nemen van het gebruik van een (nog) niet vergund geneesmiddel;

— dat de ziekte waarvoor het geneesmiddel zal worden toegediend hetzij een chronische ziekte is, hetzij een ziekte is die de gezondheid ondermijnt, hetzij een levensbedreigende ziekte is, en dat de ziekte niet op een bevredigende wijze kan behandeld worden met een geneesmiddel dat in België in de handel is en dat vergund is voor die aandoening; de behandelende arts geeft een beschrijving van de ziekte;

— dat hij de betrokken patiënt of zijn vertegenwoordiger op duidelijke en volledige wijze zal informeren overeenkomstig de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënten inzake alle modaliteiten van het programma;

Le Ministre ou son délégué transmet la demande au Bureau européen conformément et sur base des formulaires de notification contenus dans les lignes directrices détaillées visées à l'alinéa précédent et demande, le cas échéant, en concertation avec le demandeur et l'Agence européenne, l'avis du CHMP.

Dans le cas où un avis du CHMP a été demandé, le demandeur ne peut mettre le médicament à disposition en vue d'un usage compassionnel que pour autant que le CHMP ait fourni un avis positif et que la mise à disposition soit conforme aux modalités et aux conditions contenues dans cet avis. Dans les autres cas, sauf objection du Ministre ou de son délégué dans les 2 semaines suivant la demande, le demandeur peut mettre à disposition le médicament en vue d'un usage compassionnel. Le Ministre ou son délégué peut exiger que les modalités du programme soient adaptées.

§ 2. A titre exceptionnel, en cas d'urgence motivée par le fait que, sans un traitement adapté, on peut estimer que le décès du patient aura lieu à brève échéance ou que le risque de séquelles suite à l'absence de traitement sera plus important que le risque de séquelles suite à l'initiation du traitement proposé dans le cadre de la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel, il peut être dérogé aux règles mentionnées ci-dessus, sans préjudice de l'application de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

Dans tous ces cas, le demandeur notifie au Ministre ou à son délégué et à un comité d'éthique visé à l'article 2, 4°, alinéa 2, de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, l'application de la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel; cette notification est accompagnée des éléments motivant l'urgence.

§ 3. L'étiquetage de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit satisfaire au moins aux dispositions de l'article 20, f), de l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. En outre, l'emballage extérieur de médicaments mis à la disposition des médecins dans le cadre de l'exécution d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel doit porter la mention "usage compassionnel — ne peut être vendu" ou une autre indication de signification analogue.

Le médicament qui fait l'objet d'un tel programme ne peut être vendu aux patients inclus dans ce programme, et ce pendant toute la durée du programme fixée par l'exécutant du programme conformément au § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, du présent article.

§ 4. L'exécutant d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise en place du programme et de ses modalités d'application.

§ 5. L'exécutant d'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel conserve une copie des documents à des fins de vérification du respect des dispositions des §§ 1<sup>er</sup> à 4 du présent article. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

**Art. 107.** § 1<sup>er</sup>. Lorsqu'un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel a été mis en place conformément aux dispositions de l'article 106, un médecin peut introduire une demande auprès de l'exécutant de celui-ci, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.

§ 2. Le médecin traitant adresse une demande écrite, par patient, à l'exécutant du programme.

Dans cette demande, il déclare :

— être conscient qu'il est personnellement responsable de l'utilisation d'un médicament non ( encore ) autorisé;

— que la maladie pour laquelle le médicament sera administré est soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection; le médecin traitant donne une description de la maladie;

— qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète, conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient, de toutes les modalités du programme;

— dat hij zo spoedig mogelijk en ten laatste voor het begin van de behandeling met het betrokken geneesmiddel in het kader van het programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen met behulp van het standaarddocument van geïnformeerde toestemming zoals bedoeld in artikel 106, § 1, de schriftelijke toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger conform de bepalingen bedoeld in § 5 van dit artikel zal verzoeken inzake de deelname aan het programma.

§ 3. De uitvoerder van het programma verifieert voor iedere individuele aanvraag die hem wordt toegestuurd door de behandelende arts conform § 2 van dit artikel, de conformiteit met het programma zoals bedoeld in artikel 106, § 1, derde lid. Hij deelt de behandelende arts zo spoedig mogelijk zijn beslissing mee om de patiënt bedoeld in zijn aanvraag ingediend overeenkomstig de bepalingen van de §§ 1 en 2 van dit artikel al dan niet te aanvaarden in het kader van het programma. In geval van weigering worden de redenen hiertoe opgegeven.

Hij bewaart eveneens een kopie van de documenten die attesteren dat de behandelende arts de verplichtingen bedoeld in § 2 van dit artikel heeft gerespecteerd. Deze documenten worden gedurende tien jaar bewaard.

§ 4. Indien de beslissing van de uitvoerder van het programma positief is, stelt hij het geneesmiddel ter beschikking van de behandelende arts overeenkomstig de door hem vastgelegde modaliteiten die meegedeeld werden aan de behandelende arts.

§ 5. De behandelende arts verkrijgt de schriftelijke toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger overeenkomstig de bepalingen van bovenvermelde wet van 22 augustus 2002 zo spoedig mogelijk en ten laatste voor het begin van de behandeling met het betrokken geneesmiddel in het kader van het programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen.

De behandelende arts bewaart een kopie van de documenten met het oog op het nazicht van de naleving van de bepalingen van § 2 van dit artikel en deze paragraaf. Deze documenten worden gedurende 10 jaar bewaard.

**Art. 108.** § 1. De houder van een VHB van een geneesmiddel kan op verzoek van een arts of op eigen initiatief een medisch noodprogramma opzetten voor een geneesmiddel dat onder de voorwaarden kan vallen bedoeld in artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 3), van de wet op de geneesmiddelen. Iedere substantiële wijziging aan het programma dient conform dezelfde voorwaarden aangevraagd te worden.

Een substantiële wijziging is een wijziging aan het programma die de veiligheid of de fysieke en mentale integriteit van de patiënt betreft, het verloop van het programma betreft of de kwaliteit of de veiligheid van het betrokken geneesmiddel betreft.

Dit programma beschrijft onder andere de criteria volgens dewelke de patiënt(en) kunnen worden opgenomen, de indicatie voor dewelke het geneesmiddel ter beschikking zal worden gesteld, de periode gedurende dewelke het programma zal lopen, de verdeling van de kosten voor transport en toediening alsook de modaliteiten volgens dewelke de niet-gebruikte geneesmiddelen zullen worden behandeld. De houder van de VHB stelt eveneens een standaarddocument van geïnformeerde toestemming op dat door de behandelende arts aan de patiënten die worden opgenomen in het programma zal worden voorgelegd. De houder van de VHB heeft de mogelijkheid om het programma te herzien indien nieuwe wetenschappelijke gegevens desbetreffend bekend worden.

§ 2. Alvorens het programma uit te voeren, geeft de houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel kennis van zijn intentie om een dergelijk programma op te zetten aan de Minister of zijn afgevaardigde alsook aan een ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4°, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, vergezeld van de inlichtingen bedoeld in § 1. Hij deelt eveneens aan de Minister of zijn afgevaardigde mee aan welk ethisch comité hij kennis gegeven heeft.

Behoudens bezwaren binnen de 2 weken na deze kennisgeving, hetzij van het ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4°, tweede lid van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, hetzij van de Minister of zijn afgevaardigde, kan de houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel het programma uitvoeren. Deze termijn is niet van toepassing voor de gevallen waarin het programma een indicatie betreft waarvoor een VHB werd verleend maar het geneesmiddel nog niet in de handel is gebracht met die indicatie. De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de modaliteiten van het programma aangepast worden.

— qu'il demandera le plus tôt possible, et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné par le programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel, le consentement du patient ou de son représentant, écrit et conforme aux dispositions visées au § 5 du présent article, à participer à ce programme, et ce à l'aide du document-type de consentement éclairé tel que visé à l'article 106, § 1<sup>er</sup>.

§ 3. L'exécutant du programme vérifie la conformité de chaque demande individuelle qui lui est adressée par le médecin traitant conformément au § 2 du présent article, avec le programme tel que visé à l'article 106, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3. Il informe le plus tôt possible le médecin traitant de sa décision d'accepter ou non le patient concerné par sa demande introduite conformément aux dispositions des §§ 1<sup>er</sup> et 2 du présent article dans le cadre du programme. En cas de refus, les raisons en sont exposées.

Il conserve également une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté les obligations visées au § 2 du présent article. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

§ 4. Si la décision de l'exécutant du programme est positive, il met le médicament à la disposition du médecin traitant selon les modalités établies par lui et communiquées au médecin traitant.

§ 5. Le médecin traitant recueille le consentement écrit du patient ou de son représentant conformément aux dispositions de la loi du 22 août 2002 susmentionnée, le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel.

Le médecin traitant conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des dispositions du § 2 du présent article et du présent paragraphe. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

**Art. 108.** § 1<sup>er</sup>. A la demande d'un médecin ou de sa propre initiative, le titulaire d'une AMM d'un médicament peut mettre en place un programme médical d'urgence pour un médicament pouvant entrer dans les conditions visées à l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 3) de la loi sur les médicaments. Chaque modification substantielle au programme doit être demandée conformément aux mêmes conditions.

Une modification substantielle est une modification au programme qui concerne la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du patient, le déroulement du programme ou la qualité ou la sécurité du médicament concerné.

Ce programme décrit entre autres les critères selon lesquels le ou les patient(s) peuvent être inclus, l'indication pour laquelle le médicament sera mis à disposition, la période pendant laquelle le programme aura lieu, la ventilation des frais de transport et d'administration, ainsi que les modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés seront traités. Le titulaire de l'AMM établit également un document-type de consentement éclairé qui sera soumis par le médecin traitant aux patients entrant dans le programme. Le titulaire de l'AMM a la possibilité de revoir le programme lorsque de nouvelles données scientifiques à ce sujet viennent à être connues.

§ 2. Avant d'exécuter ce programme, le titulaire de l'AMM du médicament concerné notifie son intention de mettre sur pied un tel programme au Ministre ou à son délégué ainsi qu'à un comité d'éthique visé à l'article 2, 4°, alinéa 2 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, accompagnée des renseignements visés au §1<sup>er</sup>. Il communique également au Ministre ou à son délégué à quel comité d'éthique il a fait sa notification.

Sauf objections dans les 2 semaines qui suivent cette notification, soit de la part du comité d'éthique visé à l'article 2, 4°, alinéa 2 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, soit de la part du Ministre ou de son délégué, le titulaire de l'AMM du médicament concerné peut effectuer le programme. Ce délai n'est pas d'application pour les cas où le programme concerne une indication pour laquelle l'AMM a été octroyée mais le médicament n'est pas encore mis sur le marché avec cette indication. Le Ministre ou son délégué peut exiger que les modalités du programme soient adaptées.

§ 3. Bij uitzondering kan, in dringende gevallen gemotiveerd door het feit dat, zonder aangepaste behandeling, men kan verwachten dat de dood van de patiënt op korte termijn zal plaatsvinden of dat het risico van de gevolgen te wijten aan de afwezigheid van behandeling groter zullen zijn dan het risico van de gevolgen te wijten aan het opstarten van de behandeling voorgesteld in het kader van het betrokken medisch noodprogramma, afgeweken worden van bovenvermelde bepalingen, onverminderd de toepassing van bovenvermelde wet van 22 augustus 2002.

In elk van deze gevallen meldt de houder van de VHB de toepassing van een medisch noodprogramma aan de Minister of zijn afgevaardigde en aan een ethisch comité bedoeld in artikel 2, 4<sup>o</sup>, tweede lid, van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon; deze notificatie is vergezeld van de elementen die de dringendheid motiveren.

§ 4. De etikettering van geneesmiddelen bestemd voor gebruik in het kader van een medisch noodprogramma moet ofwel conform zijn met de etikettering van het geneesmiddel zoals het in de handel gebracht wordt ofwel minstens voldoen aan de bepalingen van artikel 20, f), van het koninklijk besluit van 30 juni 2004 houdende uitvoeringsmaatregelen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Bovendien moet de buitenverpakking van geneesmiddelen die aan artsen worden ter beschikking gesteld in het kader van de uitvoering van medische noodprogramma's de vermelding « MNP-mag niet worden verkocht » of een andere vermelding met een gelijkaardige betekenis dragen.

Het geneesmiddel dat het voorwerp is van zo'n programma mag niet worden verkocht aan de patiënten opgenomen in dit programma en dit gedurende de duur van het programma vastgelegd door de uitvoerder van het programma overeenkomstig § 1, derde lid van dit artikel.

§ 5. De houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel brengt de arts die de aanvraag heeft gedaan op de hoogte van het bestaan of het opzetten van het medisch noodprogramma en zijn toepassingsvoorwaarden.

§ 6. De houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel bewaart een kopie van de documenten met het oog op het nazicht van de naleving van de bepalingen van de bovenvermelde §§ 1 tot en met 5. Deze documenten worden gedurende 10 jaar bewaard.

**Art. 109.** § 1. Indien een medisch noodprogramma werd opgezet conform de bepalingen van artikel 108, kan een arts een aanvraag indienen bij de houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel teneinde één of meerdere van zijn patiënten te laten opnemen in dat programma.

§ 2. De behandelende arts richt per patiënt een schriftelijke aanvraag aan de houder van de VHB.

Bij deze aanvraag verklaart hij :

— zich ervan bewust te zijn persoonlijk de verantwoordelijkheid op zich te nemen voor een (nog) niet vergunde toepassing van het betrokken geneesmiddel of voor een nog niet in de handel zijnde toepassing van het geneesmiddel met de betrokken indicatie;

— dat de ziekte waarvoor het geneesmiddel zal worden toegediend hetzij een chronische ziekte is, hetzij een ziekte is die de gezondheid ondermijnt, hetzij een levensbedreigende ziekte is, en dat de ziekte niet op een bevredigende wijze kan behandeld worden met een geneesmiddel dat in België in de handel is en dat vergund is voor die aandoening; de behandelende arts geeft een beschrijving van de ziekte;

— dat hij de betrokken patiënt of zijn vertegenwoordiger op duidelijke en volledige wijze zal informeren overeenkomstig de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënten inzake alle modaliteiten van het medisch noodprogramma;

— dat hij zo spoedig mogelijk en ten laatste voor het begin van de behandeling met het betrokken geneesmiddel in het kader van het medisch noodprogramma met behulp van het standaarddocument van geïnformeerde schriftelijke toestemming zoals bedoeld in artikel 108, § 1, de schriftelijke toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger conform de bepalingen bedoeld in § 5 van dit artikel zal verzoeken inzake de deelname aan het medisch noodprogramma.

§ 3. De houder van de VHB verifieert voor iedere individuele aanvraag die hem wordt toegestuurd door de behandelende arts conform § 2 van dit artikel, de conformiteit met het programma zoals bedoeld in artikel 108, § 1, derde lid. Hij deelt de behandelende arts zo spoedig mogelijk zijn beslissing mee om de patiënt bedoeld in zijn aanvraag ingediend overeenkomstig de bepalingen van de §§ 1 en 2, van dit artikel al dan niet te aanvaarden in het kader van het medisch noodprogramma. In geval van weigering worden de redenen hiertoe opgegeven.

§ 3. A titre exceptionnel, en cas d'urgence motivée par le fait que, sans un traitement adapté, on peut estimer que le décès du patient aura lieu à brève échéance ou que le risque de séquelles suite à l'absence de traitement sera plus important que le risque de séquelles suite à l'initiation du traitement proposé dans le cadre du programme médical d'urgence concerné, il peut être dérogé aux règles précitées, sans préjudice de l'application de la loi du 22 août 2002 susmentionnée.

Dans tous ces cas, le titulaire de l'AMM notifie au Ministre ou à son délégué et à un comité d'éthique visé à l'article 2, 4<sup>o</sup>, alinéa 2 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine l'application d'un programme médical d'urgence; cette notification est accompagnée des éléments motivant l'urgence.

§ 4. L'étiquetage de médicaments destinés à être utilisés dans le cadre d'un programme médical d'urgence doit soit être conforme à l'étiquetage du médicament tel qu'il est mis sur le marché, soit satisfaire au moins aux dispositions de l'article 20, f) de l'arrêté royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. En outre, l'emballage extérieur de médicaments mis à la disposition de médecins dans le cadre de l'exécution de programmes médicaux d'urgence doit porter la mention "MNP — ne peut être vendu" ou toute autre indication de signification analogue.

Le médicament qui fait l'objet d'un tel programme ne peut être vendu aux patients inclus dans ce programme, et ce pendant toute la durée du programme fixée par l'exécutant du programme conformément au § 1<sup>er</sup>, alinéa 3 du présent article.

§ 5. Le titulaire de l'AMM du médicament concerné informe le médecin qui en fait la demande de l'existence ou de la mise en place du programme médical d'urgence et de ses modalités d'application.

§ 6. Le titulaire de l'AMM du médicament concerné conserve une copie des documents à des fins de vérification du respect des dispositions des §§ 1<sup>er</sup> à 5 ci-dessus. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

**Art. 109.** § 1<sup>er</sup>. Lorsqu'un programme médical d'urgence a été mis en place conformément aux dispositions de l'article 108, un médecin peut introduire une demande auprès du titulaire de l'AMM du médicament concerné, afin de laisser entrer un ou plusieurs de ses patients dans ce programme.

§ 2. Le médecin traitant adresse une demande écrite, par patient, au titulaire de l'AMM.

Dans cette demande, il déclare :

— être conscient qu'il est personnellement responsable de l'utilisation non (encore) autorisée du médicament concerné ou de l'utilisation non encore sur le marché du médicament avec l'indication concernée;

— que la maladie pour laquelle le médicament sera administré est soit une maladie chronique, soit une maladie qui affaiblit gravement la santé, soit une maladie constituant une menace pour la vie, et que la maladie ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve sur le marché en Belgique et qui est autorisé pour le traitement de cette affection; le médecin traitant donne une description de la maladie;

— qu'il informera le patient concerné ou son représentant de manière claire et complète conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient de toutes les modalités du programme médical d'urgence;

— qu'il demandera le plus tôt possible, et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné par le programme médical d'urgence, le consentement du patient ou de son représentant, écrit et conforme aux dispositions visées au § 5 du présent article, à participer à ce programme, et ce à l'aide du document-type de consentement éclairé tel que visé à l'article 108, § 1<sup>er</sup>.

§ 3. Le titulaire de l'AMM vérifie la conformité de chaque demande individuelle qui lui est adressée par le médecin traitant conformément au § 2 du présent article, avec le programme tel que visé à l'article 108, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3. Il informe le plus tôt possible le médecin traitant de sa décision d'accepter ou non le patient concerné par sa demande introduite conformément aux dispositions des §§ 1<sup>er</sup> et 2 du présent article dans le cadre du programme médical d'urgence. En cas de refus, les raisons en sont exposées.



Hij bewaart eveneens een kopie van de documenten die attesteren dat de behandelende arts de verplichtingen bedoeld in artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 3), laatste lid van de wet op de geneesmiddelen en in § 2 van dit artikel heeft gerespecteerd. Deze documenten worden gedurende tien jaar bewaard.

§ 4. Indien de beslissing van de houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel positief is, stelt hij het geneesmiddel ter beschikking van de behandelende arts overeenkomstig de door hem vastgelegde modaliteiten die meegedeeld werden aan de behandelende arts.

§ 5. De behandelende arts verkrijgt de schriftelijke toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger conform de bepalingen van de bovenvermelde wet van 22 augustus 2002 zo spoedig mogelijk en ten laatste voor het begin van de behandeling met het betrokken geneesmiddel in het kader van het medisch noodprogramma.

De behandelende arts bewaart een kopie van de documenten met het oog op het nazicht van de naleving van de bepalingen van § 2 en deze paragraaf. Deze documenten worden gedurende 10 jaar bewaard.

**Art. 110.** Indien de Minister in toepassing van artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 5<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen tijdelijk toestemming verleent voor de distributie van niet vergunde geneesmiddelen, zijn de houders van een VHB, de fabrikanten en de beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bedoeld in het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen niet verantwoordelijk voor de beslissing van het gebruik van een geneesmiddel buiten zijn vergunde indicatiegebieden of voor het gebruik van een niet-vergund geneesmiddel, indien het gebruik ervan wordt aanbevolen of vereist door de Minister om de vermeende of geconstateerde verspreiding van ziekteverwekkers, gifstoffen, chemische agentia of nucleaire straling die schade kunnen veroorzaken, tegen te gaan. Dit is van toepassing ongeacht het feit of er al dan niet een VHB werd verleend in een andere lidstaat, door de Europese Commissie of op nationaal vlak.

Het vorige lid is niet van toepassing op de aansprakelijkheid voor producten met gebreken zoals vastgelegd in de wet van 25 februari 1991 betreffende de aansprakelijkheid voor producten met gebreken.

Indien de Minister toepassing maakt van artikel 6<sup>quater</sup>, § 1, 5<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen legt hij de voorwaarden inzake de verdeling van deze geneesmiddelen vast en bepaalt eventueel welke de te nemen voorzorgsmaatregelen zijn

**Art. 111.** § 1. Met het oog op het verlenen van een VHB in toepassing van de bepalingen van artikel 6, § 1, vijftiende lid, van de wet op de geneesmiddelen :

— brengt de Minister of zijn afgevaardigde de houder van de VHB in de Lidstaat waar het geneesmiddel vergund is op de hoogte van het voorstel om een VHB te verlenen krachtens bovenvermelde bepalingen van de wet op de geneesmiddelen voor het betrokken geneesmiddel;

— verzoekt de Minister of zijn afgevaardigde de bevoegde instantie van de Lidstaat waar het geneesmiddel vergund is om een kopie van het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quinqüies</sup>, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen en van de geldende VHB van het betrokken geneesmiddel in die Lidstaat.

§ 2. De Minister of zijn afgevaardigde brengt de Europese Commissie op de hoogte van alle VHB's verleend krachtens artikel 6, § 1, vijftiende lid, van de wet op de geneesmiddelen alsook van alle gevallen waarin deze VHB's worden ingetrokken, met vermelding van de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de betrokken VHB.

#### TITEL IX. — Toezicht en sancties

**Art. 112.** § 1. De personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen oefenen de hun in die bepaling opgedragen taak uit door middel van herhaalde en zo nodig onaangekondigde inspecties. Indien monsters worden genomen worden deze ter controle voorgelegd hetzij aan een door de Minister of door een andere lidstaat erkend laboratorium hetzij aan een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium. De monsters worden genomen overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 25 januari 1966 betreffende de wijze waarop en de voorwaarden waaronder de monsters van geneesmiddelen en van sommige andere stoffen worden genomen.

§ 2. De houder van een VHB moet gedurende de termijn bedoeld in artikel 86, § 3, van Titel VI van dit Deel steeds een kopie van de controleverslagen ondertekend door de bevoegde persoon met het detail van de aangewende analysemethoden, alsook monsters zoals bedoeld in dat artikel op verzoek van het FAGG onmiddellijk kunnen overmaken voor ieder geneesmiddel dat hij in de handel brengt.

Il conserve également une copie des documents qui attestent que le médecin traitant a respecté les obligations visées à l'article 6<sup>quater</sup> § 1<sup>er</sup>, 3), dernier alinéa de la loi sur les médicaments et au § 2 du présent article. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

§ 4. Si la décision du titulaire de l'AMM du médicament concerné est positive, il met le médicament à la disposition du médecin traitant selon les modalités établies par lui et communiquées au médecin traitant.

§ 5. Le médecin traitant recueille le consentement écrit du patient ou de son représentant conformément aux dispositions de la loi du 22 août 2002 susmentionnée, le plus tôt possible et au plus tard avant le début du traitement par le médicament concerné dans le cadre du programme médical d'urgence.

Le médecin traitant conserve une copie des documents aux fins de la vérification du respect des dispositions du § 2 et du présent paragraphe. Ces documents sont conservés pendant 10 ans.

**Art. 110.** Si le Ministre autorise en application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>) de la loi sur les médicaments temporairement la distribution de médicaments non autorisés, les titulaires d'une AMM, les fabricants et les praticiens de soins de santé visés à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé ne sont pas responsables pour la décision de l'utilisation d'un médicament en dehors de ces indications autorisées ou de l'utilisation d'un médicament non autorisé, lorsque cette utilisation est recommandée ou exigée par le Ministre en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. Ceci est d'application indépendamment du fait qu'une AMM a été octroyée ou non dans un autre Etat membre, par la Commission européenne ou sur le plan national.

L'alinéa précédent n'est pas d'application en ce qui concerne la responsabilité du fait des produits défectueux, prévue dans la loi du 25 février 1991 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

Si le Ministre fait application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 1<sup>er</sup>, 5<sup>o</sup>) de la loi sur les médicaments, il fixe les conditions pour la distribution de ces médicaments et détermine quelles sont les mesures de précaution éventuelles à prendre.

**Art. 111.** § 1<sup>er</sup>. En vue de l'octroi d'une AMM en application des dispositions de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 15 de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué :

— notifie au titulaire de l'AMM dans l'Etat membre dans lequel le médicament est autorisé la proposition d'octroyer une AMM en vertu des dispositions susmentionnées de la loi sur les médicaments pour le médicament concerné;

— demande à l'autorité compétente de l'Etat membre où le médicament est autorisé de fournir une copie du rapport d'évaluation visé à l'article 6, § 1<sup>quinqüies</sup>, alinéa 2 de la loi sur les médicaments et de l'AMM valable pour le médicament concerné dans cet Etat membre.

§ 2. Le Ministre ou son délégué notifie à la Commission européenne toute AMM octroyée en vertu de l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 15 de la loi sur les médicaments ainsi que tout retrait d'une telle AMM, en mentionnant le nom ou la raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM concernée.

#### TITRE IX. — Surveillance et sanctions

**Art. 112.** § 1<sup>er</sup>. Les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments exercent la tâche qui leur est confiée par cette disposition au moyen d'inspections répétées et, si nécessaire, non annoncées. Si des échantillons sont prélevés, ils sont soumis pour contrôle soit à un laboratoire agréé par le Ministre ou par un autre Etat membre, soit à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments. La prise d'échantillons est opérée conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 25 janvier 1966 relatif au mode et aux conditions de la prise d'échantillons de médicaments ainsi que de certaines autres substances.

§ 2. Le titulaire d'une AMM doit pouvoir, à tout moment pendant le délai visé à l'article 86, § 3, du Titre VI de la présente Partie, fournir immédiatement à la demande de l'AFMPS une copie des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée avec le détail des méthodes analytiques utilisées, ainsi que des échantillons tels que visés à cet article pour chaque médicament qu'il met sur le marché.

**Art. 113.** § 1. Indien de geneesmiddelen bedorven, ontaard, vervalten, vervalst, nagemaakt of niet conform de bepalingen van de wet op de geneesmiddelen of haar uitvoeringsbesluiten worden bevonden of in de gevallen waarin op grond van de artikelen 7, 8 of *8bis*, van de wet op de geneesmiddelen maatregelen worden genomen, is diegene die ze in de handel gebracht heeft verplicht binnen de termijn aangegeven in de kennisgeving van de vaststelling en uiterlijk binnen één maand na deze kennisgeving, op eigen kosten, de geneesmiddelen of de betrokken partij geneesmiddelen uit de handel te nemen en ze ter beschikking van het FAGG te houden. Hij kan zich niet verzetten tegen hun onmiddellijke weghaling door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen.

§ 2. De houder van een VHB die een beslissing genomen op basis van de artikelen 7, 8, of *8bis*, van de wet op de geneesmiddelen, moet uitvoeren is verplicht om onverwijld het FAGG op de hoogte te brengen van elke stap die door hem ondernomen is om het in de handel te brengen van het betrokken geneesmiddel op te schorten of het betrokken geneesmiddel uit de handel te nemen onder opgave van de redenen van elke stap die betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de volksgezondheid. Het FAGG stelt het Europees Bureau hiervan in kennis.

§ 3. Indien de houder van een VHB tijdelijk of definitief het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel stopzet, geeft hij bij de melding zoals voorzien in artikel 6, § 1*sexies*, van de wet op de geneesmiddelen daartoe de redenen aan. Indien deze stopzetting een probleem voor de volksgezondheid kan opleveren, maakt het FAGG deze informatie bekend op haar website.

**Art. 114.** Het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 12*bis* van de wet op de geneesmiddelen en de bepalingen van dit besluit en meer in het bijzonder van artikel 81 van Titel VI van dit Deel, kan eveneens worden verricht op verzoek van de bevoegde instantie van een andere Lidstaat, de Europese Commissie of het Europees Bureau, ook indien de fabrikant in een derde land gevestigd is.

Voor het verkrijgen van een certificaat van goede fabricagepraktijk zoals bedoeld in artikel 81, en meer in het bijzonder in het geval van de vervaardiging van actieve substanties die als grondstof gebruikt worden, kan de inspectie tevens verricht worden op uitdrukkelijk verzoek van de fabrikant.

**Art. 115.** De personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen delen de inhoud van het verslag opgesteld overeenkomstig artikel 82 van Titel VI van dit Deel en in verband met de naleving van de bepalingen van artikel 81 mee aan de aanvrager of aan de vergunninghouder. Dit geldt eveneens indien de inspectie het toezicht op de naleving betreft van de bepalingen van de Titel V en VII van dit Deel.

**Art. 116.** Indien de inspectie het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 81 betreft, wordt een certificaat van goede fabricagepraktijk verleend indien de inspectie leidt tot de conclusie dat de in dat artikel bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen nageleefd worden.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing inzake de aanvraag voor een certificaat binnen de 90 dagen te rekenen vanaf de laatste dag van de inspectie.

Deze bepalingen zijn eveneens van toepassing indien de inspectie wordt uitgevoerd in het kader van de procedure voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën van de Europese Farmacopee.

Deze certificaten worden verleend overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 117.** Op verzoek van de bevoegde instantie van een andere lidstaat deelt het FAGG de inspectieverslagen bedoeld in artikel 115 mee aan deze instantie.

De conclusies getrokken in inspectieverslagen opgesteld door de bevoegde instanties van andere Lidstaten worden erkend.

Indien in uitzonderlijke omstandigheden om redenen van bescherming van de volksgezondheid, de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat hij de conclusies getrokken in inspectieverslagen bedoeld in het tweede lid niet kan aanvaarden, stelt hij de Europese Commissie en het Europees Bureau hiervan in kennis.

**Art. 118.** Op verzoek certificeert de Minister of zijn afgevaardigde dat de fabrikant de normen voor goede fabricagepraktijk volgt zoals bedoeld in Titel VI van dit Deel.

Deze certificaten worden verleend conform de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Ze hebben een geldigheidsduur van twee jaar.

**Art. 113.** § 1<sup>er</sup>. Si les médicaments sont trouvés avariés, altérés, périmés, falsifiés, imités ou non conformes aux dispositions de la loi sur les médicaments ou de ses arrêtés d'exécution, ou dans les cas où des mesures sont prises en vertu des articles 7, 8 ou *8bis* de la loi sur les médicaments, celui qui les a mis sur le marché est obligé de retirer du marché, à ses frais, ces médicaments ou le lot concerné dans le délai précisé dans la notification de la constatation, et au plus tard dans un délai d'un mois à partir de cette notification, et de les tenir à la disposition de l'AFMPS. Il ne peut pas s'opposer à leur enlèvement immédiat par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

§ 2. Le titulaire d'une AMM qui doit exécuter une décision prise sur base des articles 7, 8 ou *8bis* de la loi sur les médicaments, est tenu de notifier immédiatement à l'AFMPS toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament concerné du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique. L'AFMPS en informe l'Agence européenne.

§ 3. Si le titulaire d'une AMM ne met plus le médicament concerné sur le marché, de manière temporaire ou définitive, il en communique les raisons au moyen de la notification prévue à l'article 6, § 1*sexies*, de la loi sur les médicaments. Si ce retrait est susceptible de causer un problème pour la santé publique, l'AFMPS publie cette information sur son site web.

**Art. 114.** La surveillance du respect des dispositions de l'article 12*bis* de la loi sur les médicaments et des dispositions du présent arrêté, notamment de l'article 81 du Titre VI de la présente Partie, peut également s'effectuer sur demande de l'autorité compétente d'un autre Etat membre, la Commission européenne ou l'Agence européenne, même si le fabricant est établi dans un pays tiers.

Pour l'obtention d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication telles que visées à l'article 81, et notamment dans le cas de fabrication de substances actives utilisées comme matière première, l'inspection peut également être effectuée sur demande formelle du fabricant.

**Art. 115.** Les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments communiquent le contenu du rapport établi conformément à l'article 82 du Titre VI de la présente Partie et concernant le respect des dispositions de l'article 81, au demandeur ou au titulaire de l'autorisation. Cette disposition s'applique également si l'inspection concerne la surveillance du respect des dispositions des Titres V et VII de la présente Partie.

**Art. 116.** Lorsque l'inspection concerne la surveillance du respect des dispositions de l'article 81, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est octroyé si l'inspection amène à la conclusion que les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments visés à cet article sont respectés.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur la demande d'un certificat dans les 90 jours à compter du dernier jour de l'inspection.

Ces dispositions s'appliquent également lorsque l'inspection est effectuée dans le cadre de la procédure d'obtention d'un certificat de conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.

Ces certificats sont octroyés conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 117.** A la demande d'une autorité compétente d'un autre Etat membre, l'AFMPS communique les rapports d'inspection visés à l'article 115 à cette autorité.

Les conclusions rendues dans des rapports d'inspection établis par les autorités compétentes d'autres Etats membres sont reconnues.

Si, dans des circonstances exceptionnelles, pour des raisons ayant trait à la protection de la santé publique, le Ministre ou son délégué est d'avis qu'il ne peut pas accepter les conclusions rendues dans les rapports d'inspection visés à l'alinéa 2, il en informe immédiatement la Commission européenne et l'Agence européenne.

**Art. 118.** Le Ministre ou son délégué certifie, sur demande, que le fabricant respecte les règles de bonnes pratiques de fabrication telles que visées au Titre VI de la présente Partie.

Ces certificats sont octroyés conformément aux dispositions administratives de l'Organisation mondiale de la Santé qui sont en vigueur. Ils ont une durée de validité de deux ans.

**Art. 119.** Met het oog op uitvoer, certificeert de Minister of zijn afgevaardigde op aanvraag dat het geneesmiddel bestemd voor uitvoer vervaardigd werd conform de normen voor goede fabricagepraktijk.

In geval van uitvoer van een geneesmiddel waarvoor in België een VHB is verleend, verstrekt het FAGG samen met het uitvoercertificaat eveneens een goedgekeurde SKP zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen.

Deze certificaten worden verleend conform de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie.

**Art. 120.** § 1. In toepassing van artikel 12*bis*, § 2, van de wet op de geneesmiddelen kan een geneesmiddel waarvoor geen VHB is verleend in België uitgevoerd worden, mits het bekomen van een uitvoerdeclaratie verleend door de Minister of zijn afgevaardigde. Een aanvraag voor het bekomen van een uitvoerdeclaratie bevat volgende documenten en gegevens :

— naam, farmaceutische vorm en volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het betrokken geneesmiddel;

— een certificaat van goede fabricagepraktijk zoals bedoeld in artikel 116 verleend door de bevoegde instanties van een andere lidstaat of een derde land waarmee de Europese Gemeenschap passende afspraken heeft gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede fabricagepraktijk volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke in het Gemeenschapsrecht zijn vastgelegd;

— een kopie van de vergunning voor vervaardiging voor de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel;

— contractuele modaliteiten met alle tussenkomende partijen betrokken bij het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel;

— indien de aanvrager de fabrikant is van het betrokken geneesmiddel, een verklaring waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke VHB niet beschikbaar is;

— een verklaring van de fabrikant waarin wordt uiteengezet dat de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel zal vervaardigd worden overeenkomstig de specificaties van de Europese Farmacopee of een andere officiële farmacopee die overeenstemt met de actuele kennis;

— indien het betrokken geneesmiddel een geneesmiddel is zoals bedoeld in § 2 waarvoor een vergunning, een prekwificatie of een positief advies werd verleend : een kopie van deze vergunning, prekwificatie of positief advies.

Het chemisch-farmaceutisch dossier conform bijlage I van dit besluit dient regelmatig te worden bijgewerkt en ter beschikking te worden gehouden van het FAGG. Op vraag van het FAGG, moet de houder van de uitvoerdeclaratie onmiddellijk het bijgewerkte chemisch-farmaceutisch dossier overmaken.

Op de buitenverpakking en op de primaire verpakking van deze geneesmiddelen moet bovendien indien het geneesmiddel niet vervaardigd werd in België, het land van herkomst waar het geneesmiddel vervaardigd werd alsook de naam van die fabrikant worden vermeld.

De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn beslissing aan de aanvrager mee binnen een termijn van 60 dagen na indiening van een geldige aanvraag. De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschafft over de in het eerste lid bedoelde documenten en gegevens. In dit geval wordt de termijn van 60 dagen opgeschort totdat de gevraagde inlichtingen verstrekt worden.

De uitvoerdeclaratie is geldig voor 5 jaar.

§ 2. De uitvoer van geneesmiddelen die een actieve substantie of een combinatie van actieve substanties bevatten die niet opgenomen is in :

— hetzij een in België of in een andere lidstaat vergund geneesmiddel;

— hetzij een in een Staat waarmee de Europese Gemeenschap passende afspraken heeft gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het betrokken geneesmiddel normen voor goede fabricagepraktijken volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke in Titel VI van dit Deel worden vastgelegd, vergund geneesmiddel;

— hetzij een in een Staat die deel uitmaakt van de « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) », vergund geneesmiddel;

— hetzij een geneesmiddel waarvoor een prekwificatie verleend werd door de Wereldgezondheidsorganisatie;

— hetzij een geneesmiddel waarvoor een positief advies verstrekt werd door het Europees Bureau overeenkomstig artikel 58 van bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004,

**Art. 119.** A des fins d'exportation, le Ministre ou son délégué certifie, sur demande, que le médicament destiné à l'exportation a été fabriqué conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication.

En cas d'exportation d'un médicament pour lequel une AMM a été octroyée en Belgique, l'AFMPS fournit, avec le certificat d'exportation, un RCP approuvé tel que visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

Ces certificats sont octroyés conformément aux dispositions administratives de l'Organisation mondiale de la Santé qui sont en vigueur.

**Art. 120.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 12*bis*, § 2, de la loi sur les médicaments, un médicament pour lequel une AMM n'est pas octroyée en Belgique peut être exporté, à condition d'obtenir une déclaration d'exportation octroyée par le Ministre ou son délégué. La demande d'obtention d'une déclaration d'exportation contient les documents et les données suivants :

— les nom, forme pharmaceutique et composition qualitative et quantitative complète du médicament concerné;

— un certificat de bonnes pratiques de fabrication tel que visé à l'article 116, octroyé par les autorités compétentes d'un autre Etat membre ou d'un pays tiers avec lequel la Communauté européenne a conclu des accords appropriés garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par le droit communautaire;

— une copie de l'autorisation de fabrication pour la forme pharmaceutique du médicament concerné;

— les modalités contractuelles avec tous les intervenants dans le processus de la mise sur le marché du médicament concerné;

— si le demandeur est le fabricant du médicament concerné, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette AMM n'est pas disponible;

— une déclaration du fabricant indiquant que la forme pharmaceutique du médicament concerné sera produite conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne ou à celles d'une autre pharmacopée officielle correspondant à l'état actuel des connaissances;

— si le médicament concerné est un médicament tel que visé au § 2 pour lequel une autorisation, une préqualification ou un avis positif a été octroyé : une copie de cette autorisation, de cette préqualification ou de cet avis positif.

Le dossier chimico-pharmaceutique conforme à l'annexe I<sup>re</sup> du présent arrêté doit être tenu à jour et tenu à la disposition de l'AFMPS. En cas de demande de l'AFMPS, le titulaire de la déclaration d'exportation doit envoyer immédiatement le dossier chimico-pharmaceutique tenu à jour.

Si le médicament n'est pas fabriqué en Belgique, le pays d'origine où le médicament a été fabriqué ainsi que le nom du fabricant, doivent figurer sur l'emballage extérieur et sur le conditionnement primaire de ces médicaments.

Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de l'introduction d'une demande recevable. Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des informations complémentaires en ce qui concerne les documents et les données visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>. Dans ce cas, le délai de 60 jours est suspendu jusqu'à ce que les informations demandées soient fournies.

La déclaration d'exportation est valable pour 5 ans.

§ 2. L'exportation de médicaments contenant une substance active ou une combinaison de substances actives n'entrant pas dans :

— soit un médicament autorisé en Belgique ou dans un autre Etat membre;

— soit un médicament autorisé dans un Etat avec lequel la Communauté européenne a conclu des accords appropriés garantissant que le fabricant du médicament concerné applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par le Titre VI de la présente Partie;

— soit un médicament autorisé dans un Etat qui est partie à la « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) »;

— soit un médicament pour lequel une préqualification a été octroyée par l'Organisation mondiale de la Santé;

— soit un médicament pour lequel l'Agence européenne a rendu un avis positif, conformément à l'article 58 du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné,



is niet toegelaten tenzij een vergunning, prekwificatie of positief advies zoals hierboven bedoeld bekomen wordt voor het betrokken geneesmiddel.

§ 3. Indien in uitvoering van de artikelen 7, 8 of *8bis*, van de wet op de geneesmiddelen om redenen van bescherming van de volksgezondheid ten aanzien van geneesmiddelen met eenzelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in actieve substanties en met eenzelfde farmaceutische vorm een verbod tot levering, een schorsing van aflevering of een schorsing of intrekking van de VHB geldt, is de uitvoer niet toegelaten.

§ 4. De Minister of zijn afgevaardigde kan de uitvoerdeclaratie schorsen, intrekken of wijzigen op basis van de redenen bepaald in artikel *8bis* van de wet op de geneesmiddelen met inachtneming van de bepalingen van artikel 121, § 1.

**Art. 121.** § 1. De intentie tot schorsing, intrekking of wijziging van een VHB zoals bedoeld in artikel *8bis* van de wet op de geneesmiddelen, wordt ter kennis gebracht van de houder van de VHB, die over een termijn van één maand beschikt om de Minister of zijn afgevaardigde een memorie voor te leggen met de argumenten die hij kan doen gelden of om zijn verzoek in te dienen om gehoord te worden. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief na het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing binnen de twee maanden na het indienen van de memorie of nadat de houder van de VHB gehoord werd, op advies van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, van Titel X van dit Deel en deelt zijn beslissing mee aan de houder van de VHB.

De houder van de VHB is verplicht het geneesmiddel uit de handel te nemen overeenkomstig de bepalingen van artikel 113.

§ 2. Het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 6, § 1<sup>ter</sup>, vierde en vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen gebeurt overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie.

#### TITEL X. — Administratieve structuur en werking

##### HOOFDSTUK I. — Administratieve structuur

**Art. 122.** § 1. Binnen het FAGG worden de volgende Commissies opgericht in het kader van het verlenen van een VHB of van een registratie, bevoegd voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, of voor geneesmiddelen voor menselijk én diergeneeskundig gebruik :

- een Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna CGH genoemd;
- een Commissie voor homeopathische geneesmiddelen voor menselijk én diergeneeskundig gebruik, hierna HCG genoemd;
- een Commissie voor kruidengeneesmiddelen voor menselijk gebruik, hierna CKG genoemd.

§ 2. Binnen het FAGG wordt een Commissie voor Advies opgericht in het kader van het verlenen van een vergunning voor het vervaardigen, het invoeren, het uitvoeren, en/of de groothandel van geneesmiddelen voor menselijk én diergeneeskundig gebruik.

**Art. 123.** § 1. Elk van deze Commissies wordt bijgestaan door een secretariaat dat wordt waargenomen door personeelsleden van het FAGG, aangewezen door de Minister of zijn afgevaardigde. Zij kunnen worden bijgestaan door andere personeelsleden van het FAGG.

§ 2. Het secretariaat is belast met het ondersteunen op technisch en administratief gebied van de betrokken Commissies. In samenwerking met de voorzitter van de betrokken Commissie staat het in voor de werking van de betrokken Commissie en waakt het erover dat de termijnen die haar toebedeeld worden voor het verstrekken van advies, nageleefd worden. Het secretariaat is tevens belast met het vervullen van de opdrachten bedoeld in artikel 19<sup>quater</sup> van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 124.** § 1. De Commissies bedoeld in artikel 122, § 1, zijn elk samengesteld uit een voorzitter, een ondervoorzitter en tien andere leden door Ons benoemd.

§ 2. Iedere Commissie bedoeld in § 1 kan bij coöptatie maximaal vier bijkomende leden benoemen bij gebrek aan vertegenwoordiging of in geval van onvoldoende vertegenwoordiging van een voor de samenstelling van die Commissie geschikte discipline zoals bedoeld in de artikelen 125, 126 of 127.

De leden en gecoöpteerde leden worden gekozen op grond van hun specifieke wetenschappelijke bekwaamheid en deskundigheid.

n'est pas autorisée, à moins qu'une autorisation, une préqualification ou un avis positif tel que susmentionné soit obtenu pour le médicament concerné.

§ 3. L'exportation n'est pas autorisée si, en application des articles 7, 8 ou *8bis* de la loi sur les médicaments, une interdiction de livraison, une suspension de délivrance ou une suspension ou un retrait d'AMM est prise pour des raisons de protection de la santé publique à l'égard de médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et ayant la même forme pharmaceutique.

§ 4. Le Ministre ou son délégué peut suspendre, retirer ou modifier la déclaration d'exportation sur base des raisons fixées à l'article *8bis* de la loi sur les médicaments, conformément aux dispositions de l'article 121, § 1<sup>er</sup>.

**Art. 121.** § 1<sup>er</sup>. L'intention de suspension, de retrait ou de modification d'une AMM, telle que visée à l'article *8bis* de la loi sur les médicaments, est communiquée au titulaire de l'AMM qui dispose d'un délai d'un mois pour soumettre au Ministre ou à son délégué un mémoire contenant les arguments qu'il peut faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision dans les deux mois du dépôt du mémoire ou après que le titulaire de l'AMM a été entendu, sur avis de la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup> du Titre X de la présente Partie, et communique sa décision au titulaire de l'AMM.

Le titulaire de l'AMM est tenu de retirer le médicament du marché conformément aux dispositions de l'article 113.

§ 2. La surveillance du respect des dispositions de l'article 6, § 1<sup>ter</sup>, alinéa 4 et 5, de la loi sur les médicaments s'effectue conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

#### TITRE X. — Structure et fonctionnement administratifs

##### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Structure administrative

**Art. 122.** § 1<sup>er</sup>. Dans le cadre de l'octroi d'une AMM ou d'un enregistrement, les Commissions suivantes sont instaurées au sein de l'AFMPS, compétentes soit pour les médicaments à usage humain, soit pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire :

- une Commission pour les médicaments à usage humain, ci-après dénommée CMH;
- une Commission pour les médicaments homéopathiques à usage humain et vétérinaire, ci-après dénommée HCM;
- une Commission pour les médicaments à base de plantes à usage humain, ci-après dénommée CMP.

§ 2. Une Commission consultative est instaurée au sein de l'AFMPS, dans le cadre de l'octroi d'une autorisation de fabrication, d'importation, d'exportation, et/ou de distribution de médicaments à usage humain et vétérinaire.

**Art. 123.** § 1<sup>er</sup>. Chacune de ces Commissions est assistée par un secrétariat qui est assuré par des membres du personnel de l'AFMPS, désignés par le Ministre ou son délégué. Ils peuvent être assistés par d'autres membres du personnel de l'AFMPS.

§ 2. Le secrétariat est chargé de soutenir les Commissions concernées sur le plan technique et administratif. En collaboration avec le président de la Commission concernée, il assure le fonctionnement de la Commission concernée et veille au respect des délais qui lui sont impartis pour l'émission de ses avis. Le secrétariat est également chargé de remplir les missions prévues à l'article 19<sup>quater</sup> de la loi sur les médicaments.

**Art. 124.** § 1<sup>er</sup>. Les Commissions visées à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, sont chacune composées d'un président, d'un vice-président et de dix autres membres nommés par Nous.

§ 2. Chaque Commission visée au § 1<sup>er</sup> peut nommer par cooptation au maximum quatre membres supplémentaires à défaut de représentation ou en cas de représentation insuffisante d'une discipline qui est visée aux articles 125, 126 ou 127 et qui est appropriée pour la composition de cette Commission.

Les membres et membres cooptés sont choisis en fonction de leurs compétences et de leur expertise scientifique.

**Art. 125.** De leden alsook de gecoöpteerde leden van de CGH worden gekozen in functie van hun kwalificatie in de volgende disciplines :

- toxicologie;
- farmacologie;
- klinische geneeskunde;
- analyse van geneesmiddelen;
- galenische farmacie;
- farmacognosie.

**Art. 126.** De leden alsook de gecoöpteerde leden van de HCG worden gekozen in functie van hun kwalificatie in de volgende disciplines :

- toxicologie;
- homeopathische geneeskunde;
- analyse van geneesmiddelen;
- farmacognosie;
- microbiologie.

**Art. 127.** De leden alsook de gecoöpteerde leden van de CKG worden gekozen in functie van hun kwalificatie in de volgende disciplines :

- toxicologie;
- farmacologie;
- klinische en traditionele geneeskunde;
- analyse van geneesmiddelen;
- farmacognosie;
- galenische farmacie.

**Art. 128.** De Commissie van Advies is samengesteld uit de volgende leden door Ons benoemd :

- een voorzitter voorgedragen door de Minister die de Justitie onder zijn bevoegdheid heeft uit de magistraten of er magistraten van de Rechterlijke Orde;
- de Administrateur-generaal van het FAGG of zijn afgevaardigde;
- een personeelslid dat tot het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering behoort, voorgedragen door de Minister die de Sociale Zaken onder zijn bevoegdheid heeft;
- twee personeelsleden die tot het FAGG behoren, voorgedragen door de Administrateur-generaal van het FAGG;
- een personeelslid dat tot het WIV behoort, voorgedragen door de Minister;
- een personeelslid dat tot het CODA behoort, voorgedragen door de Minister;
- zes fabrikanten, invoerders, uitvoerders van of groothandelaars in geneesmiddelen, die de verschillende beroepswerkzaamheden vertegenwoordigen en gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;
- twee bevoegde personen zoals bedoeld in artikel 86 van Titel VI van dit Deel of in artikel 211 van Titel VI van Deel II, twee apothekers van een voor het publiek opengestelde apotheek en twee ziekenhuis-apothekers die gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;
- twee personen, die bijzonder ervaren zijn in de fabricage en de bereiding van sera en vaccins die gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;
- een directeur van een erkend laboratorium die gekozen wordt op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;
- twee personeelsleden van de Federale Overheidsdienst Economie, K.M.O., Middenstand en Energie, voorgedragen door de Minister die de Economische Zaken onder zijn bevoegdheid heeft.

Er zijn evenveel plaatsvervangende als werkende leden. De plaatsvervangende leden worden onder dezelfde voorwaarden benoemd als de werkende leden.

**Art. 125.** Les membres ainsi que les membres cooptés de la CMH sont choisis en fonction de leur qualification dans les disciplines suivantes :

- toxicologie;
- pharmacologie;
- médecine clinique;
- analyse des médicaments;
- pharmacie galénique;
- pharmacognosie.

**Art. 126.** Les membres ainsi que les membres cooptés de la HCM sont choisis en fonction de leur qualification dans les disciplines suivantes :

- toxicologie;
- médecine homéopathique;
- analyse des médicaments;
- pharmacognosie;
- microbiologie.

**Art. 127.** Les membres ainsi que les membres cooptés de la CMP sont choisis en fonction de leur qualification dans les disciplines suivantes :

- toxicologie;
- pharmacologie;
- médecine clinique et traditionnelle;
- analyse des médicaments;
- pharmacognosie;
- pharmacie galénique.

**Art. 128.** La Commission consultative est composée des membres suivants, nommés par Nous :

- un président proposé par le Ministre qui a la Justice dans ses attributions, parmi les magistrats ou les magistrats honoraires de l'Ordre judiciaire;
- l'Administrateur général de l'AFMPS, ou son délégué;
- un membre du personnel appartenant à l'Institut national d'assurance maladie-invalidité, sur proposition du Ministre qui a les Affaires sociales dans ses attributions;
- deux membres du personnel appartenant à l'AFMPS, sur proposition de l'Administrateur général de l'AFMPS;
- un membre du personnel appartenant à ISSP, sur proposition du Ministre;
- un membre du personnel appartenant au CERVA, sur proposition du Ministre;
- six fabricants, importateurs, exportateurs ou distributeurs en gros de médicaments, représentant les diverses activités professionnelles et choisis sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;
- deux personnes qualifiées telles que visées à l'article 86 du Titre VI de la présente Partie ou à l'article 211 du Titre VI de la Partie II, deux pharmaciens d'officine ouverte au public et deux pharmaciens d'hôpital, choisis sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;
- deux personnes ayant une expérience particulière dans la fabrication ou la préparation des sérums et vaccins, choisis sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;
- un directeur de laboratoire agréé, choisi sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;
- deux membres du personnel appartenant au Service public fédéral Economie, P.M.E., Classes moyennes et Energie, sur proposition du Ministre qui a les Affaires économiques dans ses attributions.

Il y a autant de membres suppléants que de membres effectifs. Les membres suppléants sont nommés dans les mêmes conditions que les membres effectifs.

**Art. 129.** § 1. In de CGH zijn bovendien van rechtswege lid met raadgevende stem :

- de Administrateur-generaal van het FAGG of zijn afgevaardigde;
- de Directeur van het WIV of zijn afgevaardigde;

— de Directeur-generaal van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle of zijn afgevaardigde, wanneer het advies een geneesmiddel betreft op basis van radio-isotopen of een geneesmiddel dat met ioniserende stralingen werd behandeld;

— de gedelegeerd bestuurder van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering of zijn afgevaardigde.

§ 2. In de HCG zijn bovendien van rechtswege lid met raadgevende stem :

- de Administrateur-generaal van het FAGG of zijn afgevaardigde;
- de Directeur van het WIV, of zijn afgevaardigde;
- de Voorzitter van de Farmacopeecommissie of zijn afgevaardigde.

§ 3. In de CKG zijn bovendien van rechtswege lid met raadgevende stem :

- de Administrateur-generaal van het FAGG of zijn afgevaardigde;
- de Directeur van het WIV, of zijn afgevaardigde.

**Art. 130.** § 1. Iedere Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, kan voor de coördinatie van haar taken een Bureau oprichten. Het Bureau is samengesteld uit de voorzitter van de betrokken Commissie, de ondervoorzitter, twee van haar leden en tenminste één van de leden van haar secretariaat. Het Bureau kan ter ondersteuning van de uitoefening van haar taken één of meerdere leden of deskundigen bedoeld in artikel 131 uitnodigen.

§ 2. Iedere Commissie bedoeld in § 1 kan bovendien wetenschappelijke werkgroepen oprichten met het oog op de voorbereiding van het geven van haar advies. Deze werkgroepen kunnen samengesteld zijn uit leden van de verschillende Commissies opgericht binnen het FAGG, personeelsleden van het FAGG en externe deskundigen.

**Art. 131.** § 1. De leden van iedere Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, worden bijgestaan door deskundigen-evaluatoren, personeelsleden van het FAGG en interne deskundigen genoemd, die de evaluatie van de dossiers voorbereiden.

§ 2. Op voorstel van iedere Commissie bedoeld in § 1, kan de Minister of zijn afgevaardigde de uitvoering van tijdelijke opdrachten of rapporten toevertrouwen aan onafhankelijke consultants, externe deskundigen genoemd, die gekozen worden in functie van hun kwalificatie in het te behandelen onderwerp.

§ 3. De deskundigen bedoeld in de §§ 1 en 2, nemen met raadgevende stem deel aan de werkzaamheden van de betrokken Commissie indien ze daartoe opgeroepen worden.

Ze zijn onderworpen aan het naleven van dezelfde verplichtingen als de leden onder de voorwaarden bepaald in artikel 132.

**Art. 132.** Ieder lid van elke Commissie bedoeld in artikel 122 verbindt er zich toe :

- iedere inlichting waarvan hij naar aanleiding van zijn opdracht kennis krijgt vertrouwelijk te behandelen;
- de modaliteiten en vastgestelde termijnen na te leven om zijn rapporten in te dienen;
- deel te nemen aan de vergaderingen waarvoor hij wordt opgeroepen;
- op iedere vergadering van de betrokken Commissie mededeling te doen van hun bijzondere belangen die zouden kunnen worden geacht afbreuk te doen aan hun onafhankelijkheid ten aanzien van de agendapunten.

**Art. 133.** § 1. De mandaten van de leden van iedere Commissie hebben een duur van zes jaar en zijn hernieuwbaar.

Het lid dat minder dan de helft der zittingen per jaar bijwoont, verliest zijn mandaat.

Het mandaat neemt van rechtswege een einde de dag waarop het lid de leeftijd van zeventig jaar bereikt.

De persoon die wordt benoemd in vervanging van een lid beëindigt diens mandaat.

§ 2. De Commissies beraadslagen geldig indien ten minste de helft der stemgerechtigde leden aanwezig zijn.

De adviezen worden uitgebracht bij meerderheid der stemmen van de aanwezige leden met stemrecht. Bij staking van stemmen is de stem van de voorzitter beslissend.

**Art. 129.** § 1<sup>er</sup>. En outre, sont membres de droit avec voix consultative à la CMH :

- l'Administrateur général de l'AFMPS ou son délégué;
- le Directeur de l'ISSP ou son délégué;

— le Directeur général de l'Agence fédérale de Contrôle nucléaire ou son délégué, lorsque l'avis concerne un médicament à base de radio-isotopes ou un médicament traité par les radiations ionisantes;

— l'administrateur délégué de l'Institut national pour l'assurance maladie-invalidité ou son délégué.

§ 2. En outre, sont membres de droit avec voix consultative à la HCM :

- l'Administrateur général de l'AFMPS ou son délégué;
- le Directeur de l'ISSP ou son délégué;
- le Président de la Commission de la Pharmacopée ou son délégué.

§ 3. En outre, sont membres de droit avec voix consultative à la CMP :

- l'Administrateur général de l'AFMPS ou son délégué;
- le Directeur de l'ISSP ou son délégué.

**Art. 130.** § 1<sup>er</sup>. Chaque Commission visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, peut instaurer un Bureau pour la coordination de ses tâches. Le Bureau est composé du président de la Commission concernée, du vice-président, de deux de ses membres et d'au moins un des membres de son secrétariat. Le Bureau peut, à l'appui de l'exécution de ses tâches, inviter un ou plusieurs membres ou experts visés à l'article 131.

§ 2. En outre, chaque Commission visée au § 1<sup>er</sup> peut instaurer des groupes de travail scientifiques en vue de préparer l'émission de son avis. Ces groupes de travail peuvent être composés de membres des différentes Commissions instaurées au sein de l'AFMPS, de membres du personnel de l'AFMPS et d'experts externes.

**Art. 131.** § 1<sup>er</sup>. Les membres de chaque Commission visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, sont assistés par des experts-évaluateurs qui sont membres du personnel de l'AFMPS et dénommés experts internes, et qui préparent l'évaluation des dossiers.

§ 2. Sur proposition de chaque Commission visée au § 1<sup>er</sup>, le Ministre ou son délégué 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.

§ 3. Les experts visés aux §§ 1<sup>er</sup> et 2, participent avec voix consultative aux travaux de la Commission concernée, lorsqu'ils y sont appelés.

Ils sont soumis au respect des mêmes engagements que les membres, dans les conditions prévues à l'article 132.

**Art. 132.** Les membres de chaque Commission visée à l'article 122 s'engagent à :

- traiter confidentiellement tous les renseignements dont ils prendraient connaissance à l'occasion de leur mission;
- respecter les modalités et les délais déterminés pour la présentation des rapports;
- assister aux réunions auxquelles ils sont convoqués;

— déclarer, lors de chaque réunion de la Commission concernée, leurs intérêts particuliers qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance eu égard aux points de l'ordre du jour.

**Art. 133.** § 1<sup>er</sup>. Les mandats des membres de chaque Commission ont une durée de six ans et sont renouvelables.

Le membre qui assiste à moins de la moitié des séances par année est privé de son mandat.

Le mandat prend fin de plein droit le jour où le membre est âgé de septante ans.

La personne nommée en remplacement d'un membre achève le mandat de celui-ci.

§ 2. Les Commissions délibèrent valablement lorsqu'elles réunissent au moins la moitié des membres ayant voix délibérative.

Les avis sont émis à la majorité des voix des membres ayant voix délibérative qui sont présents. En cas de parité des voix, la voix du président est prépondérante.



§ 3. In dringende gevallen of in geval van noodzaak, kan de voorzitter van iedere Commissie beslissen over te gaan tot een schriftelijke procedure om advies uit te brengen. De voorzitter bepaalt de termijn waarbinnen de leden hun advies dienen uit te brengen. Deze termijn bedraagt tenminste vijf werkdagen. Ieder lid dat binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter geen negatief advies heeft uitgebracht of geen blijk heeft gegeven om zich te onthouden, wordt geacht stilzwijgend positief advies te hebben uitgebracht. De adviezen worden uitgebracht in overeenstemming met het bepaalde in § 2, tweede lid.

Indien een lid binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter om substantiële redenen verzoekt dat advies wordt uitgebracht in overeenstemming met § 2, eerste lid, kan de voorzitter de betrokken Commissie bijeenroepen. Indien hij de betrokken Commissie bijeenroept, dient dit te gebeuren binnen de vijf werkdagen.

**Art. 134.** § 1. Iedere Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, stelt een huishoudelijk reglement op dat aan de Minister ter goedkeuring wordt voorgelegd. Dit huishoudelijk reglement voorziet inzonderheid :

- de wijze waarop de gecoöpteerde leden worden gekozen;
- de procedure voor de vaststelling van adviezen in het kader van aanvragen tot VHB's of registraties;
- de procedure voor de vaststelling van adviezen in het kader van wetenschappelijk advies;
- een procedure voor de vaststelling van adviezen in spoedeisende gevallen overeenkomstig artikel 133, § 3, met name wanneer de aanvragen betrekking hebben op het markttoezicht en de geneesmiddelenbewaking;
- een procedure voor de werking van eventuele wetenschappelijke werkgroepen en indien van toepassing van haar Bureau;

§ 2. De Commissie van advies stelt tevens een huishoudelijk reglement op dat aan de Minister ter goedkeuring wordt voorgelegd. Dit huishoudelijk reglement voorziet inzonderheid :

- de procedure voor de vaststelling van adviezen in het kader van aanvragen tot vergunningen voor vervaardiging, invoer, uitvoer en groothandel in geneesmiddelen;
- een procedure voor de vaststelling van adviezen in spoedeisende gevallen overeenkomstig artikel 133, § 3, met name wanneer de aanvragen betrekking hebben op het markttoezicht en de geneesmiddelenbewaking.

**Art. 135.** De leden van iedere Commissie bedoeld in artikel 122, waarop het statuut van het rijkspersoneel niet toepasselijk is, hebben recht op :

1. terugbetaling van de reiskosten, overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 18 januari 1965 houdende algemene regeling inzake reiskosten;
2. vergoeding van verblijfskosten, overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 24 december 1964 tot vaststelling van de vergoedingen wegens verblijfskosten toegekend aan de leden van het personeel der ministeries;
3. presentiegeld volgens het tarief en onder de voorwaarden bepaald door de Minister.

Voor de toepassing van de bepalingen onder 1 en 2, worden die personen gelijkgesteld met de ambtenaren van niveau A 4 en A 5.

#### HOOFDSTUK II. — *Administratieve werking*

**Art. 136.** Het secretariaat van iedere Commissie bedoeld in artikel 122 bereidt de dagorde van de vergaderingen van de betrokken Commissie voor. De data waarop iedere Commissie en, eventueel haar Bureau, vergaderen worden jaarlijks vastgelegd en bekend gemaakt.

**Art. 137.** Iedere Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, houdt een lijst bij van de externe deskundigen die zij consulteert voor het opstellen van adviezen of rapporten. Deze lijst wordt bekendgemaakt.

Voor de opdrachten die toevertrouwd worden aan externe deskundigen wordt een overeenkomst opgemaakt tussen het FAGG en de betrokkene, of eventueel diens werkgever. Zij worden vergoed overeenkomstig een schaal vastgesteld door de Minister.

De personen waarvan sprake in artikel 131, § 2, kunnen, op vertoon van honorariumstaten, worden vergoed voor het werk en de rapporten die hun door de betrokken Commissie zijn opgedragen.

Die honorariumstaten moeten door de Minister of zijn afgevaardigde worden goedgekeurd.

**Art. 138.** De lijst van geneesmiddelen waarvoor een VHB werd verleend of waarvan de VHB werd ingetrokken, wordt in het *Belgisch Staatsblad* bekendgemaakt.

§ 3. En cas d'urgence ou de nécessité, le président de chaque Commission peut décider de recourir à une procédure écrite afin de rendre un avis. Le président fixe le délai dans lequel les membres doivent rendre leur avis. Ce délai comporte au moins 5 jours ouvrables. Les membres qui n'ont pas rendu d'avis négatif ou qui n'ont pas manifesté leur volonté de s'abstenir dans le délai fixé par le président, sont considérés comme ayant rendu un avis positif tacite. Les avis sont rendus conformément au § 2, alinéa 2.

Si, dans le délai fixé par le président, un membre demande, pour des raisons substantielles, que l'avis soit rendu conformément au § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, le président peut convoquer la Commission concernée. Lorsqu'il convoque la Commission concernée, il le fait dans les cinq jours ouvrables.

**Art. 134.** Chaque Commission visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, établit un règlement d'ordre intérieur qui est soumis à l'approbation du Ministre. Ce règlement d'ordre intérieur prévoit notamment :

- les modalités de désignation des membres cooptés;
- la procédure d'adoption des avis dans le cadre des demandes d'AMM ou d'enregistrement;
- la procédure d'adoption des avis dans le cadre de l'avis scientifique;
- une procédure d'adoption d'avis en urgence, conformément à l'article 133, § 3, notamment si les demandes concernent la surveillance du marché et la pharmacovigilance;

— une procédure de fonctionnement des groupes de travail scientifiques éventuels et, s'il échet, de son Bureau.

§ 2. La Commission consultative établit également un règlement d'ordre intérieur qui est soumis à l'approbation du Ministre. Ce règlement d'ordre intérieur prévoit notamment :

- la procédure d'adoption d'avis dans le cadre des demandes d'autorisation de fabrication, d'importation, d'exportation et de distribution en gros de médicaments;
- une procédure d'adoption d'avis en urgence, conformément à l'article 133, § 3, notamment si les demandes concernent la surveillance du marché et la pharmacovigilance.

**Art. 135.** Les membres de chaque Commission visée à l'article 122 non soumis au statut des agents de l'Etat ont droit :

1. au remboursement des frais de parcours aux conditions visées par l'arrêté royal du 18 janvier 1965 portant réglementation générale en matière de frais de parcours;
2. à une indemnité de séjour aux conditions de l'arrêté royal du 24 décembre 1964 fixant les indemnités pour frais de séjour des membres du personnel des ministères;
3. à un jeton de présence au taux et dans les conditions fixées par le Ministre.

Pour l'application des dispositions visées sous 1 et 2, ces personnes sont assimilées aux fonctionnaires des niveaux A 4 et A 5.

#### CHAPITRE II. — *Fonctionnement administratif*

**Art. 136.** Le secrétariat de chaque Commission visée à l'article 122 prépare l'ordre du jour des réunions de la Commission concernée. Les dates des réunions de chaque Commission et, éventuellement de son Bureau, sont fixées annuellement et rendues publiques.

**Art. 137.** Chaque Commission visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, établit une liste des experts externes qu'elle consulte pour élaborer des avis ou des rapports. Cette liste est rendue publique.

Pour les missions confiées à des experts externes, un contrat est rédigé entre l'AFMPS et la personne concernée, ou éventuellement son employeur. Ils sont rémunérés selon une échelle fixée par le Ministre.

Les personnes visées à l'article 131, § 2, peuvent être indemnisées, sur présentation d'états d'honoraires, pour les travaux et rapports dont la charge leur a été confiée par la Commission concernée.

Le Ministre ou son délégué approuve ces états d'honoraires.

**Art. 138.** La liste des médicaments pour lesquels une AMM a été octroyée ou dont l'AMM a été retirée, est publiée au *Moniteur belge*.

**Art. 139.** Van de geneesmiddelen waarvoor een VHB werd verleend wordt tevens de SKP, de bijsluiters alsook het publiek beoordelingsrapport voor het publiek toegankelijk gemaakt via de website van het FAGG.

**Art. 140.** De documenten die bij een aanvraag voor een VHB gevoegd werden, worden na afloop van de procedure bedoeld in Titel II van dit Deel aan de aanvrager teruggegeven. Indien zij in papierversie werden ingediend, worden zij onder verzegelde vorm teruggegeven. Indien zij in elektronische versie werden ingediend, worden zij onder een elektronisch beveiligde vorm teruggegeven. De aanvrager dient, behalve in geval van weigering, deze documenten in dezelfde staat te bewaren en ze ter beschikking te houden van het FAGG.

DEEL II. — GENEESMIDDELEN  
VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

TITEL I. — *Algemene bepalingen*

HOOFDSTUK I. — *Toepassingsgebied*

**Art. 141.** § 1. Dit Deel is van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, hierna « geneesmiddelen » genoemd voor de toepassing van dit Deel, bestemd om in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd.

§ 2. Onverminderd § 1 van dit artikel en artikel 6<sup>quater</sup>, § 3, 4<sup>o</sup>, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, hierna de « wet op de geneesmiddelen » genoemd, zijn de bepalingen van titel VI van dit Deel van toepassing op uitsluitend voor uitvoer bestemde geneesmiddelen en op tussenproducten.

§ 3. Titel II van dit Deel is niet van toepassing op de geneesmiddelen bedoeld in artikel 6<sup>quater</sup>, §§ 2 en 3, van de wet op de geneesmiddelen.

HOOFDSTUK II. — *Définitions*

**Art. 142.** Naast de definities bedoeld in de wet op de geneesmiddelen, wordt voor de toepassing van dit besluit verstaan onder :

1) Vergunning voor het in de handel brengen of VHB :

het officiële document dat door de Minister of zijn afgevaardigde, of door de Europese Commissie wordt uitgevaardigd teneinde een geneesmiddel in de handel te kunnen brengen, nadat er een beoordeling over de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit ervan heeft plaatsgevonden zoals bedoeld in artikel 6, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen en conform de bepalingen van Titel II van dit Deel;

2) Registratie :

het officiële document dat door de Minister of zijn afgevaardigde, wordt uitgevaardigd na een vereenvoudigde registratieprocedure, waaraan homeopathische geneesmiddelen worden onderworpen zoals bedoeld in artikel 6, § 1, vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen en conform de bepalingen van Titel II, Hoofdstuk VI van dit Deel;

3) Immunologisch geneesmiddel :

een geneesmiddel dat aan dieren wordt toegediend om actieve of passieve immuniteit tot stand te brengen of de mate van immuniteit te bepalen;

4) Periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag :

het periodieke verslag met de in artikel 197 van Titel V van dit Deel vermelde gegevens;

5) Veiligheidsonderzoek na verlening van de vergunning :

een farmaco-epidemiologisch onderzoek of een klinische proef die overeenkomstig de voorwaarden van de VHB wordt uitgevoerd teneinde een gevaar voor de veiligheid in verband met een vergund geneesmiddel te specificeren of te onderzoeken;

6) Geneesmiddelen die niet bestemd zijn om rechtstreeks aan de verantwoordelijke van de dieren te worden verschaft :

elk geneesmiddel bedoeld in artikel 6<sup>septies</sup>, zevende lid, van de wet op de geneesmiddelen dat omwille van zijn aard of omvang niet in zijn oorspronkelijke verpakking of vorm kan verschaft worden aan een verantwoordelijke van de dieren. Hieronder worden onder meer verstaan de geprefabriceerde geneesmiddelen, zijnde ieder op voorhand bereid geneesmiddel dat bestemd is om in kleinere hoeveelheden verschaft te worden alsook de geneesmiddelen bedoeld in artikel 12 van de wet van 28 augustus 1991 op de uitoefening van de diergeneeskunde;

**Art. 139.** Le RCP, la notice ainsi que le rapport public d'évaluation des médicaments pour lesquels une AMM a été octroyée sont rendus accessibles au public via le site web de l'AFMPS.

**Art. 140.** Les documents joints à la demande d'AMM sont remis au demandeur au terme de la procédure visée au Titre II de la présente Partie. S'ils ont été introduits sous forme papier, ils sont remis sous forme scellée. S'ils ont été introduits sous forme électronique, ils sont remis sous une forme électronique sécurisée. Le demandeur doit, sauf en cas de refus, les conserver en l'état et les tenir à la disposition de l'AFMPS.

PARTIE II. — MEDICAMENTS A USAGE VETERINAIRE

TITRE I<sup>er</sup>. — *Dispositions générales*

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Champ d'application*

**Art. 141.** § 1<sup>er</sup>. La présente Partie s'applique aux médicaments à usage vétérinaire, ci-après dénommés « médicaments » pour l'application de la présente Partie, destinés à être mis sur le marché et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

§ 2. Sans préjudice du § 1<sup>er</sup> du présent article et de l'article 6<sup>quater</sup>, § 3, 4<sup>o</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, ci-après dénommée la « loi sur les médicaments », les dispositions du titre VI de la présente Partie s'appliquent aux médicaments exclusivement destinés à l'exportation et aux produits intermédiaires.

§ 3. Le Titre II de la présente Partie ne s'applique pas aux médicaments visés à l'article 6<sup>quater</sup>, §§ 2 et 3, de la loi sur les médicaments.

CHAPITRE II. — *Définitions*

**Art. 142.** Outre les définitions visées dans la loi sur les médicaments, aux fins du présent arrêté, on entend par :

1) Autorisation de mise sur le marché ou AMM :

le document officiel émis par le Ministre ou par son délégué, ou par la Commission européenne, qui permet de mettre un médicament sur le marché après l'évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, et conforme aux dispositions du Titre II de la présente Partie;

2) Enregistrement :

le document officiel, émis par le Ministre ou par son délégué, après une procédure d'enregistrement simplifiée à laquelle sont soumis les médicaments homéopathiques, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 5, de la loi sur les médicaments, et conforme aux dispositions du Titre II, Chapitre VI de la présente Partie;

3) Médicament immunologique :

un médicament administré aux animaux en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité;

4) Rapports périodiques actualisés de sécurité :

les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 197 du Titre V de la présente Partie;

5) Etudes de sécurité post autorisation :

une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux termes de l'AMM, dans le but d'identifier ou d'étudier un risque de sécurité relatif à un médicament autorisé;

6) Médicaments non destinés à être fournis directement au responsable des animaux :

tout médicament visé à l'article 6<sup>septies</sup>, alinéa 7, de la loi sur les médicaments, qui ne peut être fourni dans son emballage original ou sous sa forme originale à un responsable des animaux à cause de sa nature ou de sa taille. Cela comprend entre autres les médicaments préfabriqués, c'est-à-dire tout médicament préparé à l'avance destiné à être fourni en plus petites quantités, ainsi que les médicaments visés à l'article 12 de la loi du 28 août 1991 sur l'exercice de la médecine vétérinaire;

7) Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten of FAGG :

de instelling van openbaar nut bedoeld in de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten bevoegd voor de toepassing van dit besluit;

8) Coördinatiegroep :

de krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik opgerichte groep die als taak heeft om alle vraagstukken in verband met het verlenen van een VHB voor een geneesmiddel in twee of meer Lidstaten overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de gedecentraliseerde procedure bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid van de wet op de geneesmiddelen en in Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel te onderzoeken. Het secretariaat van deze coördinatiegroep berust bij het Europees Bureau;

9) Wijziging van de voorwaarden van een VHB :

een wijziging zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quater</sup>, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen in de inhoud van de in het artikel 146 van Titel II van dit Deel en, indien van toepassing, artikel 175 van Titel II van dit Deel bedoelde documenten;

10) Kleine wijziging van type IA of type IB :

een in bijlage I van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik opgenomen wijziging die aan de daarin vermelde voorwaarden voldoet en die eveneens van toepassing is op VHB's die niet overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de decentrale procedure werden verleend;

11) Ingrijpende wijziging van type II :

een wijziging die niet als een kleine wijziging of als een uitbreiding van de VHB, bedoeld in bijlage II van bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 kan beschouwd worden en die eveneens van toepassing is op VHB's die niet overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure of de decentrale procedure werden verleend;

12) Mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu :

het risico zoals omschreven in de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie;

13) Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, hierna CVMP genoemd :

het betrokken Europees Comité bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen, opgericht binnen het Europees Bureau en voorzien in artikel 56, § 1, b), van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau;

14) Permanent Comité :

het Comité ingesteld door artikel 88 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG;

15) Publiek beoordelingsrapport :

het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quinquies</sup>, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen met weglating van alle vertrouwelijke commerciële informatie;

### HOOFDSTUK III. — Administratieve bepalingen

**Art. 143.** De administrateur-generaal van het FAGG wordt voor de toepassing van dit besluit aangeduid als afgevaardigde van de Minister zoals bedoeld in de artikelen 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 2, 3<sup>o</sup>), 6<sup>o</sup>) en 7<sup>o</sup>), 6<sup>septies</sup>, 7, § 2, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> en 19<sup>ter</sup>, van de wet op de geneesmiddelen. De Minister kan tevens andere personeelsleden van het FAGG aanduiden als afgevaardigde, met vermelding van de grens van de hen gedelegeerde bevoegdheden.

7) Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ou AFMPS :

l'organisme d'intérêt public visé dans la loi du 20 juillet 2006 portant création de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé compétent pour l'application du présent arrêté;

8) Groupe de coordination :

le groupe institué en vertu de l'article 31 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires en vue d'examiner toute question relative à l'octroi d'une AMM pour un médicament dans deux Etats membres ou plus, selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée visées à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et au Chapitre III, Titre II de la présente Partie. L'Agence européenne assure le secrétariat du groupe de coordination;

9) Modification des termes d'une AMM :

une modification, telle que visée à l'article 6, § 1<sup>quater</sup>, alinéa 6, de la loi sur les médicaments, du contenu des documents visés à l'article 146 du Titre II de la présente Partie, et à l'article 175 du Titre II de la présente Partie si celui-ci est d'application;

10) Modification d'importance mineure de type IA ou IB :

une modification figurant à l'Annexe I<sup>re</sup> du Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, qui remplit les conditions qui y sont établies et qui est également applicable aux AMM qui n'ont pas été octroyées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée;

11) Modification d'importance majeure de type II :

une modification qui ne peut être considérée comme une modification d'importance mineure ou comme une extension de l'AMM, figurant à l'annexe II du Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné et qui est également applicable aux AMM qui n'ont pas été octroyées selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée;

12) Risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement :

le risque décrit dans les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible;

13) Comité pour les médicaments à usage vétérinaire, dénommé ci-après CVMP :

le Comité européen concerné visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, institué au sein de l'Agence européenne et prévu à l'article 56, § 1<sup>er</sup>, b), du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments;

14) Comité permanent :

le Comité institué par l'article 88 de la Directive 2001/82/CE susmentionnée;

15) Rapport public d'évaluation :

le rapport d'évaluation visé à l'article 6, § 1<sup>erquinquies</sup>, alinéa 2, de la loi sur les médicaments, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale;

### CHAPITRE III. — Dispositions administratives

**Art. 143.** Pour l'application du présent arrêté, l'administrateur général de l'AFMPS est désigné comme le délégué du Ministre tel que visé aux articles 6, 6<sup>bis</sup>, 6<sup>ter</sup>, 6<sup>quater</sup>, § 2, 3<sup>o</sup>), 6<sup>o</sup>) et 7<sup>o</sup>), 6<sup>septies</sup>, 7, § 2, 8, 8<sup>bis</sup>, 12<sup>bis</sup>, 12<sup>ter</sup>, 12<sup>sexies</sup> et 19<sup>ter</sup> de la loi sur les médicaments. Le Ministre peut également désigner comme délégué d'autres membres du personnel de l'AFMPS, tout en indiquant la limite des compétences qui leur sont déléguées.



TITEL II. — *Het in de handel brengen*HOOFDSTUK I. — *Vergunning voor het in de handel brengen*

**Art. 144.** Een geneesmiddel mag slechts in de handel worden gebracht wanneer daarvoor een VHB is verleend overeenkomstig artikel 6 of 6bis van de wet op de geneesmiddelen.

Behoudens in het geval van VHB's verleend door de Europese Commissie, en behoudens toepassing van de procedure voorzien in artikel 6, § 1, negende lid van de wet op de geneesmiddelen, neemt de Minister of zijn afgevaardigde zijn beslissing, na advies van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 of in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van dit Deel.

Wanneer voor een geneesmiddel oorspronkelijk een VHB overeenkomstig het eerste lid is verleend, wordt voor bijkomende soorten, concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en aandieningsvormen ervan, alsmede voor iedere wijziging en uitbreiding eveneens een VHB overeenkomstig het eerste lid verleend of worden deze toegelaten overeenkomstig Hoofdstuk IV van deze Titel van dit Deel op grond van de oorspronkelijke VHB. Al deze VHB's worden geacht deel uit te maken van dezelfde vergunning, met name voor de toepassing van artikel 6bis, § 6, van de wet op de geneesmiddelen.

Voor de toepassing van artikel 6bis, § 6, vierde lid, zijn de diersoorten vissen en bijen.

**Art. 145.** § 1. Voor een geneesmiddel bedoeld in dit Deel kan geen VHB worden verleend met het oog op toediening aan een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten, tenzij de farmacologisch actieve substanties die dat geneesmiddel bevat, zijn opgenomen in bijlage I, II of III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad van 26 juni 1990 houdende een communautaire procedure tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

§ 2. In afwijking van § 1, mogen geneesmiddelen die farmacologisch actieve substanties bevatten welke niet zijn opgenomen in de bijlagen I, II of III bij bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90 worden toegelaten voor specifieke dieren van de familie van de paardachtigen, op voorwaarde dat overeenkomstig het koninklijk besluit van 16 juni 2005 betreffende de identificatie en de encoding van de paarden in een centrale gegevensbank of overeenkomstig Beschikking 93/623/EEG van de Europese Commissie tot vaststelling van het identificatiedocument (paspoort) dat geregistreerde paardachtigen moet vergezellen en Beschikking 2000/68/EG van de Europese Commissie van 22 december 1999 houdende wijziging van Beschikking 93/623/EEG en tot vaststelling van de identificatievoorschriften voor als fok- en gebruiksdier gehouden paardachtigen, is verklaard dat die dieren niet bedoeld zijn als slachtier voor menselijke consumptie. Deze geneesmiddelen mogen geen actieve substanties bevatten die in bijlage IV bij bovenvermelde Verordening (EEG) Nr. 2377/90 zijn opgenomen of bestemd zijn om te worden toegediend voor de behandeling van aandoeningen als omschreven in de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product, waarvoor een geneesmiddel voor dieren van de familie van paardachtigen is toegelaten.

**Art. 146.** § 1. Ter verkrijging van een VHB van een geneesmiddel, waarvoor geen aanvraag is ingediend volgens een bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004 ingestelde procedure, moet een aanvraag worden ingediend bij het FAGG. De Minister kan de vorm vastleggen volgens dewelke de aanvraag moet ingediend worden.

Indien tijdens de procedure bedoeld in de artikelen 149 en 150 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel blijkt dat de aanvraag een geneesmiddel betreft waarvoor de Europese Gemeenschap een VHB moet verlenen zoals bedoeld in de bijlage bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 726/2004, wordt de aanvraag onontvankelijk verklaard. De aanvrager wordt hiervan in kennis gesteld.

§ 2. Bij geneesmiddelen die voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten zijn bestemd en waarvan farmacologisch actieve substanties voor de betrokken diersoort of diersoorten nog niet in bijlage I, II of III bij bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, mag de aanvraag van een VHB pas worden ingediend wanneer een geldige aanvraag voor de vaststelling van maximumwaarden voor residuen volgens de bepalingen van die Verordening is gedaan. Tussen de geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen en de aanvraag van een VHB moet ten minste zes maanden liggen.

Voor de in artikel 145, § 2 bedoelde geneesmiddelen mag evenwel een VHB worden aangevraagd zonder geldige aanvraag conform bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90. Alle wetenschappelijke documentatie moet worden verstrekt die nodig is om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel aan te tonen, zoals bepaald in § 3 van dit artikel.

TITRE II. — *Mise sur le marché*CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Autorisation de mise sur le marché*

**Art. 144.** Aucun médicament ne peut être mis sur le marché sans qu'une AMM n'ait été octroyée conformément à l'article 6 ou 6bis de la loi sur les médicaments.

Excepté dans les cas où une AMM est octroyée par la Commission européenne, et sous réserve de l'application de la procédure prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué prend sa décision, après avis de la Commission concernée visée à l'article 247 ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la présente Partie.

Lorsqu'un médicament a obtenu une première AMM conformément à l'alinéa 1<sup>er</sup>, toute espèce, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration et présentation supplémentaires, ainsi que toute modification et extension, doivent également obtenir une AMM conformément à l'alinéa 1<sup>er</sup> ou être autorisés conformément au Chapitre IV du présent Titre de la présente Partie sur base de l'AMM initiale. Toutes ces AMM sont considérées comme faisant partie de la même autorisation, notamment aux fins de l'application de l'article 6bis, § 6, de la loi sur les médicaments.

Pour l'application de l'article 6bis, § 6, alinéa 4, les espèces cibles sont les poissons et les abeilles.

**Art. 145.** § 1<sup>er</sup>. Un médicament visé dans la présente Partie ne peut pas faire l'objet d'une AMM en vue d'une administration à une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires, sauf si les substances pharmacologiquement actives que ce médicament contient figurent à l'annexe I<sup>re</sup>, II ou III du Règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation de limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

§ 2. Par dérogation au § 1<sup>er</sup>, un médicament contenant des substances pharmacologiquement actives ne figurant pas à l'annexe I<sup>re</sup>, II, III du Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné peut être autorisé pour les animaux particuliers appartenant à la famille des équidés qui ont été déclarés, conformément à l'arrêté royal du 16 juin 2005 relatif à l'identification et à l'encodage des chevaux dans une banque de données centrale ou conformément à la Décision 93/623/CEE de la Commission européenne établissant le document d'identification (pasport) accompagnant les équidés enregistrés et à la Décision 2000/68/CE de la Commission européenne du 22 décembre 1999 modifiant la Décision 93/623/CEE et établissant l'identification des équidés d'élevage et de rente, comme n'étant pas destinés à l'abattage pour la consommation humaine. Ces médicaments ne peuvent pas contenir de substances actives figurant à l'annexe IV du Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné et ne peuvent pas être destinés à être administrés pour le traitement d'affections, telles que spécifiées dans le résumé des caractéristiques du produit approuvé, pour lesquelles un médicament est autorisé pour soigner les animaux de la famille des équidés.

**Art. 146.** § 1<sup>er</sup>. En vue de l'octroi d'une AMM d'un médicament, pour lequel aucune demande n'a été introduite selon une procédure instituée par le Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, une demande doit être introduite auprès de l'AFMPS. Le Ministre peut fixer la forme selon laquelle la demande doit être introduite.

S'il apparaît, lors de la procédure visée aux articles 149 et 150 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie, que la demande concerne un médicament devant être autorisé par la Communauté européenne tel que visé dans l'annexe du Règlement (CE) n° 726/2004 susmentionné, la demande est déclarée irrecevable. Cette décision est notifiée au demandeur.

§ 2. Dans le cas de médicaments destinés à une ou plusieurs espèces animales productrices de denrées alimentaires et dont la ou les substances pharmacologiquement actives ne figurent pas encore, pour les espèces considérées, à l'annexe I<sup>re</sup>, II ou III du Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné, la demande d'AMM ne peut être introduite qu'après le dépôt d'une demande recevable pour l'établissement de limites maximales de résidus conformément audit Règlement. Le délai entre la demande recevable d'établissement de limites maximales de résidus et la demande d'AMM doit être d'au moins six mois.

Toutefois, en ce qui concerne les médicaments visés à l'article 145, § 2, l'AMM peut être demandée en l'absence de demande recevable conformément au Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné. La totalité de la documentation scientifique nécessaire pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, comme le prévoit le § 3 du présent article, doit être fournie.

§ 3. Het dossier voor de aanvraag van een VHB moet alle administratieve gegevens en alle wetenschappelijke documentatie bevatten waarmee de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel kan worden aangetoond. Bij de aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd gepresenteerd op de door het FAGG opgestelde formulieren overeenkomstig bijlage II :

1) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de aanvrager, en indien dit niet één en dezelfde persoon is, van de fabrikant én van de tussenkomende partijen in het fabricageproces van het eindproduct, alsmede de vermelding van de fabricagestadia waarin deze tussenkomen en van de plaats van de verrichtingen;

2) de naam van het geneesmiddel;

3) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van alle substanties van het geneesmiddel, met vermelding van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) van het geneesmiddel, wanneer deze bestaat, of van de chemische naam;

4) de beschrijving van de fabricagewijze;

5) de therapeutische indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen;

6) de dosering van de verschillende diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd, farmaceutische vorm, wijze van gebruik en wijze van toediening en vermoedelijke houdbaarheidsstermijn;

7) de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toediening ervan aan dieren en de verwijdering van afvalproducten ervan moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu, voor de gezondheid van mens en dier en voor planten kan inhouden;

8) de opgave van de wachttijd voor geneesmiddelen ingeval het geneesmiddel bestemd is voor diersoorten voor de productie van levensmiddelen;

9) de beschrijving van de door de fabrikant en door de tussenkomende partijen in het fabricageproces toegepaste controlemethoden;

10) onverminderd de toepassing van artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen, de testresultaten van :

— de farmaceutische (fysisch-chemische, biologische of microbiologische) proeven,

— de onschadelijkheids- en residuproeven,

— de preklinische en klinische proeven,

— evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen worden onderzocht en per geval worden bijzondere maatregelen overwogen om deze gevolgen te beperken;

11) een uitvoerige beschrijving van het systeem van geneesmiddelenbewaking en, indien van toepassing, van het risicobeheerprogramma dat de aanvrager zal instellen;

12) een ontwerp van samenvatting van de kenmerken van het product, hierna SKP genoemd, overeenkomstig artikel 147, een model van de primaire verpakking en de buitenverpakking van het geneesmiddel alsook de bijsluiter, overeenkomstig de artikelen 179 tot en met 182 van Titel III van dit Deel;

13) de volgende documentatie :

— als de fabrikant en de tussenkomende partijen in het fabricageproces gevestigd zijn in een lidstaat, een document waaruit blijkt dat hen in hun land vergunning is verleend om de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel te vervaardigen;

— als de fabrikant en de in het fabricageproces ingeschakelde tussenkomende partijen in een land gevestigd zijn dat geen lidstaat is, maar dat een wederzijds erkenningsakkoord heeft gesloten met de Europese Gemeenschap op het domein van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, een attest of gelijkwaardig document van de nationaal bevoegde instantie dat vaststelt dat ze een vergunning hebben bekomen voor de fabricage van de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel en dat waarborgt dat de fabricage van het betrokken geneesmiddel gebeurt conform de in het Gemeenschapsrecht neergelegde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen;

§ 3. Le dossier de demande d'AMM doit comprendre toutes les informations administratives et toute la documentation scientifique nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. A la demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants, présentés sur les formulaires établis par l'AFMPS conformément à l'annexe II :

1) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, s'il ne s'agit pas de la même personne, du fabricant et des intervenants dans le processus de fabrication du produit fini, ainsi que l'indication des étapes de fabrication dans lesquelles ils interviennent et l'indication du lieu où elles se déroulent;

2) le nom du médicament;

3) la composition qualitative et quantitative de toutes les substances du médicament, comprenant la dénomination commune internationale (DCI) du médicament recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé lorsqu'elle existe, ou sa dénomination chimique;

4) la description du mode de fabrication;

5) les indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables;

6) les posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament est destiné, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité;

7) les explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration aux animaux et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, la santé humaine et animale et les plantes;

8) l'indication du temps d'attente pour les médicaments destinés aux espèces productrices de denrées alimentaires;

9) la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et par les intervenants dans le processus de fabrication;

10) sans préjudice de l'application de l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments, les résultats des essais :

— pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques),

— d'innocuité et d'études de résidus,

— précliniques et cliniques,

— évaluant les risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. Cet impact est étudié et, au cas par cas, des dispositions particulières visant à le limiter sont envisagées;

11) une description détaillée du système de pharmacovigilance et, le cas échéant, du programme de gestion des risques que le demandeur mettra en place;

12) un projet de résumé des caractéristiques du produit, ci-après dénommé RCP, conformément à l'article 147, une maquette du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur du médicament, ainsi que la notice conformément aux articles 179 à 182 du Titre III de la présente Partie;

13) la documentation suivante :

— si le fabricant et les intervenants dans le processus de fabrication sont établis dans un Etat membre : un document duquel il ressort que le fabricant et les intervenants dans le processus de fabrication sont autorisés dans leur pays à produire la forme pharmaceutique du médicament concerné;

— si le fabricant et les intervenants impliqués dans le processus de fabrication sont établis dans un pays qui n'est pas un Etat membre mais qui a conclu un accord de reconnaissance mutuelle avec la Communauté européenne relatif aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments : une attestation ou un document équivalent de l'autorité nationale compétente établissant qu'ils sont autorisés à fabriquer la forme pharmaceutique du médicament concerné et certifiant que la fabrication du médicament concerné est réalisée conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire;

— in de andere gevallen : een verklaring van een bevoegde inspectiedienst van een lidstaat, dat vaststelt dat een vergunning werd verleend voor de fabricage van de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel en dat waarborgt dat de fabricage van het betrokken geneesmiddel gebeurt conform de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen (GMP-verklaring);

14) een kopie van elke, in een andere Lidstaat of in een derde land voor het geneesmiddel verkregen VHB, alsmede een lijst van de lidstaten waar een overeenkomstig bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG ingediende aanvraag voor een VHB in behandeling is; een kopie van de SKP voorgesteld door de aanvrager overeenkomstig artikel 147 of van de SKP goedgekeurd door de bevoegde instantie van die Lidstaat overeenkomstig artikel 25 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG; een kopie van de bijsluiters voorgesteld door de aanvrager overeenkomstig artikel 182 van Titel III van dit Deel of van de bijsluiters goedgekeurd door de bevoegde instantie van die Lidstaat overeenkomstig artikel 61 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG; bijzonderheden omtrent elk, in de Gemeenschap of in een derde land, genomen besluit waarbij een VHB wordt geweigerd en de redenen van deze besluiten;

15) het bewijs dat de aanvrager beschikt over een gekwalificeerd persoon die verantwoordelijk is voor de geneesmiddelenbewaking zoals bedoeld in artikel 194 van Titel V van dit Deel en over de noodzakelijke middelen om elke vermoedelijke bijwerking die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoet, te melden;

16) voor geneesmiddelen die bestemd zijn voor een of meer voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten, waarvan de farmacologisch actieve substantie(s) voor de betrokken diersoort of diersoorten nog niet in bijlage I, II of III bij bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90 zijn opgenomen, een attest ter certificering dat een geldige aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen bij het Europees Bureau is ingediend overeenkomstig de bepalingen van die Verordening.

Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt.

De bescheiden en gegevens betreffende de in het eerste lid, punt 10), bedoelde resultaten van de proeven moeten vergezeld gaan van uitvoerige en kritische samenvattingen, die zijn opgesteld volgens de bepalingen van artikel 148.

**Art. 147.** De SKP bevat, in onderstaande volgorde, de volgende inlichtingen :

- 1) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm;
- 2) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties en bestanddelen van de excipiënten, waarvan de kennis onmisbaar is voor een juiste toediening van het geneesmiddel. De gebruikelijke algemene benamingen of de chemische benamingen moeten worden gebruikt;
- 3) de farmaceutische vorm;
- 4) de klinische gegevens :
  - 4.1. de doeldieren waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 4.2. bij welke aandoening te gebruiken met specificering van de doeldieren waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 4.3. de contra-indicaties;
  - 4.4. bijzondere waarschuwingen voor ieder doeldier waarvoor het geneesmiddel is bestemd;
  - 4.5. bijzondere voorzorgsmaatregelen bij het gebruik, waaronder de bijzondere voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient;
  - 4.6. de bijwerkingen (frequentie en ernst);
  - 4.7. het gebruik tijdens de drachtigheid, lactatie of eierproductie;
  - 4.8. de interacties met andere geneesmiddelen of andere vormen van interactie;
  - 4.9. de dosering en wijze van toediening;
  - 4.10. overdosering (symptomen, noodprocedures, tegengiften), in voorkomend geval;
  - 4.11. de wachttijden voor de verschillende levensmiddelen, waaronder mede die waarvoor de wachttijd nul is;
- 5) de farmacologische eigenschappen :
  - 5.1. de farmacodynamische eigenschappen;
  - 5.2. de farmacokinetische eigenschappen;

— dans les autres cas : une déclaration d'un service d'inspection compétent d'un Etat membre, établissant qu'une autorisation de fabriquer la forme pharmaceutique du médicament concerné a été octroyée et certifiant que la fabrication du médicament concerné est réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé (déclaration GMP);

14) une copie de toute AMM obtenue pour le médicament dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers, avec la liste des Etats membres où la demande d'AMM introduite conformément à la Directive 2001/82/CE susmentionnée est à l'examen; une copie du RCP proposé par le demandeur conformément à l'article 147 ou approuvé par l'autorité compétente de cet Etat membre conformément à l'article 25 de la Directive 2001/82/CE susmentionnée; une copie de la notice proposée par le demandeur conformément à l'article 182 du Titre III de la présente Partie ou approuvée par l'autorité compétente de cet Etat membre conformément à l'article 61 de la Directive 2001/82/CE susmentionnée; les détails de toute décision de refus d'AMM, prise dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;

15) la preuve que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance telle que visée à l'article 194 du Titre V de la présente Partie et des moyens nécessaires pour notifier tout effet indésirable présumé se produisant, soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers;

16) dans le cas de médicaments destinés à une ou plusieurs espèces productrices de denrées alimentaires, et dont la ou les substances pharmacologiquement actives ne figurent pas encore, pour l'espèce ou les espèces considérées, à l'annexe I, II ou III du Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné, une attestation certifiant le dépôt d'une demande recevable d'établissement de limites maximales de résidus auprès de l'Agence européenne conformément audit Règlement.

Ces informations doivent être mises à jour régulièrement.

Les documents et renseignements relatifs aux résultats des essais visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, point 10), doivent être accompagnés de résumés détaillés et critiques, établis selon l'article 148.

**Art. 147.** Le RCP comporte, dans cet ordre, les renseignements suivants :

- 1) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique;
- 2) la composition qualitative et quantitative en substances actives et en composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament. Les dénominations communes ou les dénominations chimiques doivent être employées;
- 3) la forme pharmaceutique;
- 4) les informations cliniques :
  - 4.1. les espèces cibles;
  - 4.2. les indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles;
  - 4.3. les contre-indications;
  - 4.4. les mises en garde particulières à chaque espèce cible;
  - 4.5. les précautions particulières d'emploi, incluant les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux;
  - 4.6. les effets indésirables (fréquence et gravité);
  - 4.7. l'utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte;
  - 4.8. les interactions médicamenteuses et autres;
  - 4.9. la posologie et la voie d'administration;
  - 4.10. le surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes), si nécessaire;
  - 4.11. le temps d'attente pour les différentes denrées alimentaires, y compris celles pour lesquelles le temps d'attente est nul;
- 5) les propriétés pharmacologiques :
  - 5.1. les propriétés pharmacologiques;
  - 5.2. les propriétés pharmacocinétiques;



6) de farmaceutische gegevens :

6.1. de lijst van excipiëntia;

6.2. de voornaamste onverenigbaarheden;

6.3. de houdbaarheidsstermijn, zo nodig na reconstitutie van het geneesmiddel of wanneer de primaire verpakking voor het eerst wordt geopend;

6.4. de bijzondere voorzorgsmaatregelen bij opslag;

6.5. de aard en inhoud van de primaire verpakking;

6.6. de bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de verwijdering van niet-gebruikte geneesmiddelen of, in voorkomend geval, van afvalstoffen die ontstaan bij het gebruik van die geneesmiddelen;

7) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB;

8) het (de) nummer(s) van de VHB;

9) de datum van de eerste VHB of van de hernieuwing van de VHB;

10) de datum van herziening van de tekst van de SKP.

De verschillende rubrieken van de SKP worden ingevuld overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 148.** De aanvrager ziet erop toe dat de in artikel 146, § 3, derde lid, bedoelde uitvoerige samenvattingen worden opgesteld en ondertekend door een persoon die de vereiste technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, en die worden uiteengezet in een kort curriculum vitae, alvorens ze bij het FAGG worden ingediend.

De persoon die de in het eerste lid bedoelde technische capaciteiten of beroepskwalificaties bezit, moet de verwijzing naar de in artikel 6bis, § 7, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde wetenschappelijke bibliografie overeenkomstig alle voorwaarden van bijlage II rechtvaardigen, onder meer het langdurig gebruik in de medische praktijk in de Europese Gemeenschap.

Het dossier dat de aanvrager aan het FAGG overlegt, moet ook de uitvoerige samenvattingen bevatten.

#### HOOFDSTUK II. — *Procédure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen*

##### *Afdeling I. — Validatieprocedure*

**Art. 149.** Een aanvraag voor een VHB dient gericht te worden aan het secretariaat van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 van Titel X van dit Deel of in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I.

**Art. 150.** Binnen de 10 werkdagen na de ontvangst van het dossier, gaat het secretariaat na of dit al dan niet volledig is.

Het secretariaat gaat daarbij tevens na of er aan de formele ontvankelijkheidsvereisten van artikel 6 en, in voorkomend geval, van artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen is voldaan.

Indien het dossier volledig is, plaatst het secretariaat het op de dagorde van de volgende vergadering van de betrokken Commissie en brengt hij de aanvrager binnen de termijn bedoeld in het eerste lid hiervan op de hoogte. De in artikel 156 voorziene termijn neemt aanvang op de datum van deze vergadering.

Indien het dossier niet volledig is, deelt het secretariaat dit mede aan de aanvrager binnen de 15 werkdagen na de ontvangst van het dossier met vermelding van de elementen die ontbreken.

De aanvrager beschikt over 15 werkdagen vanaf deze mededeling om het dossier te vervolledigen volgens bovenvermelde instructies. Indien de aanvrager in gebreke blijft om het dossier overeenkomstig de instructies te vervolledigen binnen deze termijn, wordt de aanvraag onontvankelijk verklaard.

*Afdeling 2. — Gemeenschappelijke bepalingen voor de procedure ter verkrijging van een vergunning voor het in de handel brengen*

**Art. 151.** Voor het onderzoek van de overeenkomstig artikel 146, § 1, van Hoofdstuk I, Titel II van dit Deel en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen, ingediende aanvraag :

1° gaat de betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 van Titel X van dit Deel of in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I na of het overgelegde dossier met artikel 146, § 3 en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10 van de wet op de geneesmiddelen, in overeenstemming is en onderzoekt of aan de voorwaarden voor de verlening van de VHB is voldaan;

6) les informations pharmaceutiques :

6.1. la liste des excipients;

6.2. les incompatibilités majeures;

6.3. la durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

6.4. les précautions particulières de conservation;

6.5. la nature et le contenu du conditionnement primaire;

6.6. les précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments, le cas échéant;

7) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM;

8) le(s) numéro(s) d'AMM;

9) la date de la première AMM ou du renouvellement de l'AMM;

10) la date de mise à jour du texte du RCP.

Les diverses rubriques du RCP sont remplies conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 148.** Le demandeur veille à ce que les résumés détaillés visés à l'article 146, § 3, alinéa 3, soient établis et signés par une personne possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires et qui sont mentionnées dans un bref curriculum vitae, avant d'être présentés à l'AFMPS.

La personne possédant les qualifications techniques ou professionnelles visées à l'alinéa 1<sup>er</sup> justifie le recours à la documentation bibliographique scientifique visée à l'article 6bis, § 7, de la loi sur les médicaments conformément à toutes les conditions prévues par l'annexe II, notamment l'usage médical bien établi depuis longtemps dans la Communauté européenne.

Les résumés détaillés font partie du dossier que le demandeur présente à l'AFMPS.

#### CHAPITRE II. — *Procédure relative à l'autorisation de mise sur le marché*

##### *Section 1<sup>re</sup>. — Procédure de validation*

**Art. 149.** Une demande d'AMM doit être adressée au secrétariat de la Commission concernée visée à l'article 247 du Titre X de la présente Partie ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la 1<sup>ère</sup> Partie.

**Art. 150.** Dans les 10 jours ouvrables de la réception du dossier, le secrétariat vérifie si celui-ci est complet ou non.

Le secrétariat vérifie en même temps si les exigences formelles de recevabilité de l'article 6 et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments, sont remplies.

Si le dossier est complet, le secrétariat l'inscrit à l'ordre du jour de la prochaine réunion de la Commission concernée et en informe le demandeur dans le délai visé à l'alinéa 1<sup>er</sup>. Le délai prévu à l'article 156 prend cours à la date de cette réunion.

Si le dossier n'est pas complet, le secrétariat en informe le demandeur dans les 15 jours ouvrables suivant la réception du dossier en indiquant les éléments qui manquent.

Le demandeur dispose de 15 jours ouvrables pour compléter le dossier selon les instructions susmentionnées. Si le demandeur reste en défaut de compléter le dossier conformément aux instructions dans ce délai, la demande est déclarée irrecevable.

##### *Section 2. — Dispositions communes*

pour la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché

**Art. 151.** Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 146, § 1<sup>er</sup>, du Chapitre I<sup>er</sup>, Titre II de la présente Partie et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments :

1° la Commission concernée visée à l'article 247 du Titre X de la présente Partie ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la 1<sup>ère</sup> Partie vérifie la conformité du dossier présenté à l'article 146, § 3, et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments, et examine si les conditions d'octroi de l'AMM sont remplies;

2° kan de Minister of zijn afgevaardigde het geneesmiddel, de grondstoffen en, indien nodig, de tussensubstanties of andere substanties daarvan aan een onderzoek door een door hem of door een andere lidstaat daartoe erkend laboratorium of door een officieel voor geneesmiddelencontrole erkend laboratorium onderwerpen en zich ervan vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste, overeenkomstig artikel 146, § 3, punt 9) in het dossier beschreven controlemethoden, bevredigend zijn; in dit kader kan de betrokken Commissie onder meer van de aanvrager eisen :

— een monster van het geneesmiddel; indien een hulpmiddel voor dosering en/of toediening bij het geneesmiddel wordt gevoegd, dienen hiervan ook twee monsters ingediend te worden;

— een monster van alle actieve substanties van het geneesmiddel;

— in voorkomend geval, referentiematerialen, voornaamste onzuiverheden en voornaamste afbraakproducten.

De monsters, substanties, materialen en producten dienen in voldoende hoeveelheden te worden ingediend om twee volledige gehaltebepalingen uit te voeren en de nodige analyses te doen om zich ervan te vergewissen dat de door de fabrikant toegepaste controlemethoden, beschreven in het dossier, overeenkomstig artikel 146, § 3, punt 9), bevredigend zijn;

3° kan de Minister of zijn afgevaardigde op dezelfde wijze als beschreven in het voorgaande punt, met name door raadpleging van een door hem of door een andere lidstaat daartoe erkend laboratorium of van een officieel voor geneesmiddelencontrole erkend laboratorium, zich ervan vergewissen dat de door de aanvrager overeenkomstig artikel 146, § 3, punt 9), voorgelegde analytische methode voor de opsporing van residuen bevredigend is.

**Art. 152.** De Minister of zijn afgevaardigde gaat na of de fabrikanten en de invoerders van geneesmiddelen uit derde landen in staat zijn het geneesmiddel met inachtneming van de krachtens artikel 146, § 3, punt 4), verstrekte gegevens te vervaardigen, en/of de controle volgens de overeenkomstig artikel 146, § 3, punt 9), in het dossier beschreven methoden te verrichten.

De Minister of zijn afgevaardigde kan toestaan dat de fabrikanten en de invoerders van geneesmiddelen uit derde landen in gerechtvaardigde gevallen bepaalde fases van de vervaardiging en/of sommige van de in het eerste lid bedoelde controles door derden laten uitvoeren; in dat geval strekt het onderzoek en, eventueel, de inspectie zich eveneens tot het betrokken bedrijf uit.

**Art. 153.** § 1. Indien de betrokken Commissie dit nodig acht, kan ze van de aanvrager eisen dat hij de gegevens en documentatie bedoeld in artikel 146, § 3, en, in voorkomend geval, in artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen, aanvult.

§ 2. Op vraag van de aanvrager of indien de betrokken Commissie van oordeel is dat de argumenten van de aanvrager het voorwerp van een meer diepgaande uitleg dienen uit te maken, kan zij deze laatste oproepen ten einde gehoord te worden.

§ 3. Indien de betrokken Commissie het voornemen heeft een ongunstig advies uit te brengen, kan ze tevens voorafgaandelijk verzoeken dat de aanvrager mondeling of schriftelijk toelichting verschaft.

§ 4. Telkens wanneer toepassing wordt gemaakt van één van de mogelijkheden bedoeld in de voorgaande paragrafen, is de termijn bepaald in artikel 156 geschorst vanaf de datum waarop de toelichting of de aanvullende gegevens of documentatie worden gevraagd tot op de datum dat ze verschaft worden. De periode waarvoor de termijn bedoeld in artikel 156 krachtens dit artikel geschorst kan worden, wordt vastgesteld door de betrokken Commissie en kan in geen geval zes maanden overschrijden, behoudens uitzonderlijke gevallen, dewelke omstandig gemotiveerd worden door de aanvrager. De betrokken Commissie ziet erop toe dat een volledige vragenlijst aan de aanvrager wordt toegestuurd.

De betrokken Commissie motiveert telkens haar verzoek om aanvullende gegevens of documentatie of toelichting.

Indien de aanvrager niet geantwoord heeft binnen de krachtens dit artikel vastgelegde termijn, wordt de Minister of zijn afgevaardigde een ongunstig advies medegedeeld.

**Art. 154.** Op basis van haar onderzoek stelt de betrokken Commissie het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 6, § 1<sup>er</sup>quinquies, van de wet op de geneesmiddelen op.

**Art. 155.** De betrokken Commissie deelt haar met redenen omkleed advies, gesteund op het beoordelingsrapport voorzien in artikel 154 aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

2° le Ministre ou son délégué peut soumettre le médicament, ses matières premières et si nécessaire ses produits intermédiaires ou autres substances, au contrôle d'un laboratoire agréé à cet effet par lui ou par un autre Etat membre ou d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, et s'assure que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 146, § 3, point 9), sont satisfaisantes; dans ce cadre, la Commission concernée peut notamment exiger :

— un échantillon du médicament; si un matériel est joint au médicament pour son dosage et/ou son administration, deux échantillons de celui-ci doivent être également remis;

— un échantillon de toutes les substances actives du médicament;

— le cas échéant, les matériels de référence, les impuretés les plus importantes et les produits de dégradation les plus importants.

Les échantillons, substances, matériels et produits doivent être remis en quantités suffisantes pour effectuer deux analyses de dosage complètes ainsi que les analyses qui s'imposent pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier, conformément à l'article 146, § 3, point 9), sont satisfaisantes;

3° le Ministre ou son délégué peut, de la même façon qu'au point précédent, notamment par la consultation d'un laboratoire agréé par lui ou par un autre Etat membre ou d'un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, vérifier que la méthode analytique de détection des résidus présentée par le demandeur conformément à l'article 146, § 3, point 9), est satisfaisante.

**Art. 152.** Le Ministre ou son délégué vérifie que les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 146, § 3, point 4), et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 146, § 3, point 9).

Le Ministre ou son délégué peut autoriser les fabricants et les importateurs de médicaments en provenance de pays tiers, dans des cas justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus à l'alinéa 1<sup>er</sup>; dans ce cas, les vérifications et, éventuellement, l'inspection s'effectuent également dans l'établissement concerné.

**Art. 153.** § 1<sup>er</sup>. Si la Commission concernée le juge nécessaire, elle peut exiger que le demandeur complète les informations et documentation visées à l'article 146, § 3, et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments.

§ 2. A la demande du demandeur ou si la Commission concernée estime que les arguments du demandeur doivent faire l'objet d'explications approfondies, elle peut convoquer celui-ci afin qu'il soit entendu.

§ 3. Si la Commission concernée a l'intention d'émettre un avis défavorable, elle peut également inviter préalablement le demandeur à s'expliquer oralement ou par écrit.

§ 4. Chaque fois qu'il est fait application d'une des possibilités visées aux paragraphes précédents, le délai prévu à l'article 156 est suspendu depuis la date de la demande d'explications ou d'informations ou de documentation complémentaires jusqu'à la date où celles-ci sont fournies. La période pour laquelle le délai prévu à l'article 156 peut être suspendu en vertu du présent article est fixée par la Commission concernée et ne peut en aucun cas dépasser six mois, sauf dans des cas exceptionnels motivés de façon circonstanciée par le demandeur. La Commission concernée veille à ce qu'une liste complète de questions soit envoyée au demandeur.

La Commission concernée motive chaque fois sa demande d'informations ou de documentation complémentaires ou d'explication.

Si le demandeur n'a pas répondu dans les délais fixés en vertu de cet article, un avis défavorable est notifié au Ministre ou à son délégué.

**Art. 154.** Sur base de son examen la Commission concernée rédige le rapport d'évaluation visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>quinquies, de la loi sur les médicaments.

**Art. 155.** La Commission concernée notifie au Ministre ou à son délégué son avis motivé, étayé par le rapport d'évaluation visé à l'article 154.

**Art. 156.** De aanvrager wordt binnen een termijn van 210 dagen na indiening van een geldige en gevalideerde aanvraag in kennis gesteld van de beslissing van de Minister of van zijn afgevaardigde.

De VHB maakt melding van de wijze waarop het geneesmiddel aan het publiek wordt afgeleverd overeenkomstig de indeling bedoeld in Titel IV van dit Deel.

**Art. 157. § 1.** De vergunninghouder is verantwoordelijk voor de overeenkomst van de verschillende taalkundige versies van de SKP, de bijsluiter en de etikettering onderling zoals deze documenten bij het verlenen van de VHB of later werden goedgekeurd. Indien een fout in de vertaling van deze documenten wordt vastgesteld, hetzij door de vergunninghouder, hetzij door het FAGG is de vergunninghouder ertoe gehouden deze fout onverwijld recht te zetten, in voorkomend geval, overeenkomstig de door de Minister of door zijn afgevaardigde opgelegde maatregelen. De vergunninghouder moet bovendien onmiddellijk na de vaststelling van de foute vertaling kennis geven aan het FAGG van de correcte vertaling van bovenvermelde documenten. Om redenen van volksgezondheid, kunnen de door de Minister of door zijn afgevaardigde opgelegde maatregelen inhouden dat de ter kennis gegeven verbeterde vertaling voorafgaandelijk binnen een door de Minister of door zijn afgevaardigde vastgelegde termijn moet goedgekeurd worden, alvorens deze documenten het (terug) in de handel gebrachte geneesmiddel mogen begeleiden.

**§ 2.** De vergunninghouder die beroep doet op de bepalingen van artikel 6bis, § 6, elfde lid, van de wet op de geneesmiddelen, notificeert dit aan het FAGG ten laatste 10 werkdagen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. Bij deze notificatie wordt een kopie gevoegd van de SKP, de bijsluiter en, eventueel de etikettering indien deze gewijzigd wordt, zoals zij het geneesmiddel zullen begeleiden bij het in de handel brengen alsook een verklaring dat deze documenten enkel wijzigingen bevatten toegelaten overeenkomstig artikel 6bis, § 6, elfde lid, van de wet op de geneesmiddelen. Zodra de vergunninghouder niet langer beroep doet op deze bepalingen, brengt hij het FAGG eveneens ervan op de hoogte binnen dezelfde termijn.

**Art. 158.** De VHB wordt geweigerd wanneer na verificatie van de in artikel 146 en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10 van de wet op de geneesmiddelen, vermelde gegevens en bescheiden blijkt :

— dat de afweging van voordelen en risico's niet gunstig uitvalt in de bij de aanvraag beoogde gebruiksomstandigheden, in het bijzonder rekening houdend met de voordelen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren en met de veiligheid voor de consument, indien de aanvraag betrekking heeft op geneesmiddelen voor zootechnisch gebruik, of

— dat de therapeutische werking van het geneesmiddel door de aanvrager onvoldoende wordt aangetoond, of dat het geneesmiddel geen therapeutische werking heeft, of

— dat het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit, of

— dat de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden of gegevens niet in overeenstemming zijn met artikel 146 en, in voorkomend geval, met artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen, of

— dat de door de aanvrager opgegeven wachttijd ontoereikend is als garantie dat de van het behandelde dier afkomstige voedingsmiddelen geen residuen bevatten die gevaarlijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument, of dat deze wachttijd onvoldoende wordt gemotiveerd, of

— dat de door de aanvrager voorgestelde etikettering of bijsluiter niet met Titel III van dit Deel in overeenstemming zijn, of

— dat het geneesmiddel wordt aangeboden voor een gebruik dat op grond van andere communautaire voorschriften verboden is.

Evenwel, indien een communautaire regeling werd voorgesteld maar nog niet is goedgekeurd, kan de Minister of zijn afgevaardigde de VHB voor een geneesmiddel weigeren indien deze maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, van de consument of van de gezondheid van de dieren.

### HOOFDSTUK III. — *Wederzijdse erkenningsprocedure en gedecentraliseerde procedure*

**Art. 159. § 1.** Met het oog op het bekomen van een VHB voor eenzelfde geneesmiddel in meer dan één lidstaat zoals bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen, moet de aanvraag ingediend worden overeenkomstig één van de in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel beschreven procedures.

**Art. 156.** La décision du Ministre ou de son délégué est notifiée au demandeur dans un délai n'excédant pas 210 jours à compter de l'introduction d'une demande recevable et validée.

L'AMM mentionne le mode de délivrance du médicament au public conformément à la classification visée au Titre IV de la présente Partie.

**Art. 157. § 1<sup>er</sup>.** Le titulaire de l'AMM est responsable de la concordance entre les différentes versions linguistiques du RCP, de la notice et de l'étiquetage tels que ces documents ont été approuvés lors de l'octroi de l'AMM ou ultérieurement. Si une erreur est constatée dans la traduction de ces documents, soit par le titulaire de l'AMM, soit par l'AFMPS, le titulaire de l'AMM est tenu de rectifier cette erreur sans délai, le cas échéant, conformément aux mesures imposées par le Ministre ou par son délégué. En outre, le titulaire de l'AMM doit, immédiatement après la constatation de l'erreur de traduction, notifier la traduction correcte des documents précités à l'AFMPS. Pour des raisons de santé publique, les mesures imposées par le Ministre ou par son délégué peuvent impliquer que la traduction corrigée qui est notifiée soit approuvée dans un délai déterminé par le Ministre ou par son délégué avant que ces documents puissent accompagner le médicament (re)mis sur le marché.

**§ 2.** Le titulaire de l'AMM qui fait appel aux dispositions de l'article 6bis, § 6, alinéa 11, de la loi sur les médicaments, le notifie à l'AFMPS au plus tard 10 jours ouvrables avant la mise sur le marché du médicament. A cette notification sont jointes une copie du RCP, de la notice et, éventuellement, de l'étiquetage si celui-ci est modifié, tels qu'ils vont accompagner le médicament lors de la mise sur le marché, ainsi qu'une déclaration que ces documents ne contiennent que des modifications autorisées conformément à l'article 6bis, § 6, alinéa 11, de la loi sur les médicaments. Dès que le titulaire de l'AMM ne fait plus appel à ces dispositions, il en informe également l'AFMPS dans le même délai.

**Art. 158.** L'AMM est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 146 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments, il apparaît :

— que le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable dans les circonstances d'utilisation visées dans la demande; lorsque la demande concerne des médicaments à usage zootechnique, on prend en compte tout particulièrement les bénéfices en matière de santé et de bien-être des animaux ainsi que la sécurité du consommateur; ou

— que l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur, ou que le médicament n'a pas d'effet thérapeutique; ou

— que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée; ou

— que les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 146 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments; ou

— que le temps d'attente indiqué par le demandeur est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur, ou est insuffisamment justifié; ou

— que l'étiquetage ou la notice proposés par le demandeur ne sont pas conformes au Titre III de la présente Partie; ou

— que le médicament est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires.

Toutefois, lorsqu'une réglementation communautaire est proposée mais n'est pas encore approuvée, le Ministre ou son délégué peut refuser l'AMM d'un médicament si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé publique, des consommateurs ou de la santé des animaux.

### CHAPITRE III. — *Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée*

**Art. 159. § 1<sup>er</sup>.** En vue de l'octroi d'une AMM pour un même médicament dans plus d'un Etat membre comme visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments, la demande doit être introduite conformément à l'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie.



§ 2. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde vaststelt dat een aanvraag tot een VHB voor eenzelfde geneesmiddel reeds in een andere Lidstaat in behandeling is, ziet hij af van een gedetailleerd onderzoek van de aanvraag en stelt hij de aanvrager ervan in kennis dat één van de procedures beschreven in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel wordt toegepast.

§ 3. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde overeenkomstig artikel 146, § 3, 14), van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel, ervan in kennis wordt gesteld dat voor het geneesmiddel waarvoor een aanvraag tot een VHB wordt ingediend, reeds in een andere Lidstaat een VHB is verleend, verklaart hij de aanvraag onontvankelijk indien deze niet is ingediend overeenkomstig één van de procedures beschreven in dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel.

#### Afdeling 1. — Gedecentraliseerde procedure

**Art. 160.** Indien op het moment van de aanvraag voor het geneesmiddel nog geen VHB werd verleend in een Lidstaat, verzoekt de aanvrager één van de betrokken Lidstaten op te treden als referentielidstaat en een beoordelingsrapport op te stellen zoals bedoeld in artikel 161, § 1.

Te dien einde, dient de aanvrager een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier bevat de in de artikelen 146 en 147 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en, in voorkomend geval, de in artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde gegevens en bescheiden. De ingediende bescheiden omvatten een lijst van de Lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

**Art. 161.** § 1. Indien de aanvrager de Belgische Staat, vertegenwoordigd door de Minister of zijn afgevaardigde, verzoekt om op te treden als referentielidstaat, stelt de betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 van Titel X van dit Deel of in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I een ontwerpbeoordelingsrapport, een ontwerp van SKP, een ontwerpetikettering en een ontwerpbijsluitersluiting op overeenkomstig artikel 154 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel binnen 120 dagen na ontvangst van een geldige en bijgevolg gevalideerde aanvraag overeenkomstig Hoofdstuk II, Afdeling 1 van deze Titel van dit Deel.

De Minister of zijn afgevaardigde keurt deze ontwerpen goed en zendt deze binnen deze termijn aan de betrokken Lidstaten en de aanvrager.

§ 2. Indien de Belgische Staat niet als referentielidstaat maar als « betrokken Lidstaat » optreedt, vraagt de Minister of zijn afgevaardigde aan de aanvrager te waarborgen dat het ingediende dossier gelijk is met datgene voorgelegd aan de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 of in artikel 122, § 1, tweede streepje, deelt ten laatste 90 dagen na ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1 bedoelde documenten haar advies over het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluitersluiting aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

Behoudens de gevallen voorzien in artikel 164, keurt de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluitersluiting op basis van dit advies binnen deze termijn goed, en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis.

§ 3. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde na goedkeuring door de betrokken Lidstaten van het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluitersluiting, vast dat er algehele instemming is bereikt en sluit hij de procedure. Hij stelt de aanvrager hiervan in kennis.

§ 4. Binnen de 30 dagen na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluitersluiting, zoals deze zijn goedgekeurd door iedere Lidstaat waar een aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 160 en verleent de VHB.

#### Afdeling 2. — Wederzijdse erkenningsprocedure

**Art. 162.** Indien op het moment van de aanvraag voor het geneesmiddel al een VHB is verleend in één of meerdere Lidstaten, verzoekt de aanvrager één van die lidstaten op te treden als referentielidstaat. De VHB die door de referentielidstaat is verleend, wordt erkend, behoudens in de gevallen bedoeld in artikel 164. De referentielidstaat stelt het beoordelingsrapport op overeenkomstig artikel 163, § 1.

Te dien einde, dient de aanvrager een aanvraag in op basis van een identiek dossier. Het dossier bevat de in de artikelen 146 en 147 en, in voorkomend geval, de in artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde gegevens en bescheiden. De ingediende bescheiden omvatten een lijst van de Lidstaten waarop de aanvraag betrekking heeft.

§ 2. Lorsque le Ministre ou son délégué constate qu'une demande d'AMM pour un même médicament est déjà examinée dans un autre Etat membre, il refuse de procéder à l'examen détaillé de la demande et informe le demandeur qu'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie s'applique.

§ 3. Lorsque le Ministre ou son délégué est informé en vertu de l'article 146, § 3, 14), du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie, qu'un autre Etat membre a déjà octroyé une AMM au médicament pour lequel une demande est introduite, il déclare la demande irrecevable si celle-ci n'a pas été introduite conformément à l'une des procédures décrites dans le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie.

#### Section 1<sup>re</sup>. — Procédure décentralisée

**Art. 160.** Si le médicament n'a pas encore reçu d'AMM dans un Etat membre au moment de la demande, le demandeur demande à l'un des Etats membres concernés d'agir comme Etat membre de référence et de préparer un rapport d'évaluation tel que visé à l'article 161, § 1<sup>er</sup>.

A cette fin, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés aux articles 146 et 147 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments. Les documents joints contiennent une liste des Etats membres concernés par la demande.

**Art. 161.** § 1<sup>er</sup>. Si le demandeur demande à l'Etat belge, représenté par le Ministre ou son délégué, d'agir en qualité d'Etat membre de référence, la Commission concernée visée à l'article 247 du Titre X de la présente Partie ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la Partie lière prépare un projet de rapport d'évaluation, un projet de RCP, un projet d'étiquetage et un projet de notice, conformément à l'article 154 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie dans un délai de 120 jours à compter de la réception d'une demande recevable et, par conséquent, validée conformément au Chapitre II, 1<sup>re</sup> Section du présent Titre de la présente Partie.

Le Ministre ou son délégué approuve ces projets et les transmet dans ce délai aux Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Si l'Etat belge n'agit pas en qualité d'Etat membre de référence mais en qualité « d'Etat membre concerné », le Ministre ou son délégué demande au demandeur de certifier que le dossier introduit est identique à celui soumis à l'autorité compétente de l'Etat membre de référence.

La Commission concernée visée à l'article 247 ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, notifie au Ministre ou à son délégué, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1<sup>er</sup>, son avis au sujet du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice.

Sauf dans les cas prévus à l'article 164, le Ministre approuve, sur base de cet avis et dans ce même délai, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence.

§ 3. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué constate, après approbation du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice par les Etats membres concernés, l'accord général et clôt la procédure. Il en informe le demandeur.

§ 4. Dans les 30 jours à compter de la constatation de l'accord ou de sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, tels qu'approuvés par chaque Etat membre dans lequel une demande a été introduite conformément à l'article 160 et octroie l'AMM.

#### Section 2. — Procédure de reconnaissance mutuelle

**Art. 162.** Si le médicament a déjà reçu une AMM dans un ou plusieurs Etats membres au moment de la demande, le demandeur demande à l'un de ces Etats membres concernés d'agir comme Etat membre de référence. L'AMM octroyée par l'Etat membre de référence est reconnue, sauf dans les cas prévus à l'article 164. L'Etat membre de référence prépare le rapport d'évaluation conformément à l'article 163, § 1<sup>er</sup>.

A cette fin, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique. Le dossier comprend les renseignements et les documents visés aux articles 146 et 147 et, le cas échéant, à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments. Les documents joints contiennent une liste des Etats membres concernés par la demande.

**Art. 163.** § 1. Indien de VHB in België reeds werd verleend en de Belgische Staat, vertegenwoordigd door de Minister of zijn afgevaardigde, in voorkomend geval optreedt als referentielidstaat, stelt de betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 of in artikel 122, § 1, tweede streepje, een beoordelingsrapport op over het geneesmiddel of, indien nodig, werkt zij ieder bestaand beoordelingsrapport bij overeenkomstig artikel 154 binnen 90 dagen na ontvangst van een geldige en bijgevolg gevalideerde aanvraag overeenkomstig Hoofdstuk II, Afdeling 1 van deze Titel dit Deel.

De Minister of zijn afgevaardigde zendt binnen deze termijn het beoordelingsrapport en de goedgekeurde SKP, de etikettering en de bijsluiter naar de betrokken Lidstaten en de aanvrager.

§ 2. Indien de Belgische Staat niet als referentielidstaat maar als « betrokken Lidstaat » optreedt, vraagt de Minister of zijn afgevaardigde aan de aanvrager te waarborgen dat het ingediende dossier gelijk is met datgene voorgelegd aan de bevoegde autoriteit van de referentielidstaat.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 of in artikel 122, § 1, tweede streepje, deelt ten laatste 90 dagen na ontvangst vanwege de referentielidstaat van de in § 1 bedoelde documenten haar advies over het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

Behoudens de gevallen voorzien in artikel 164, keurt de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter op basis van dit advies binnen deze termijn goed, en stelt de referentielidstaat hiervan in kennis.

§ 3. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde na goedkeuring door de betrokken Lidstaten van het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter, vast dat er algehele instemming is bereikt en sluit hij de procedure. Hij stelt de aanvrager hiervan in kennis.

§ 4. Binnen de 30 dagen na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in overeenstemming met het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter, zoals deze zijn goedgekeurd door iedere Lidstaat waar een aanvraag werd ingediend overeenkomstig artikel 162 en verleent de VHB.

#### Afdeling 3. — Gemeenschappelijke bepalingen en Europese arbitrageprocedure

**Art. 164.** § 1. Indien de Minister of zijn afgevaardigde het beoordelingsrapport, de SKP, de etikettering en de bijsluiter niet binnen de in de artikelen 161, § 2, en 163, § 2, bedoelde termijn kan goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu, motiveert hij zijn standpunt uitvoerig en stelt hij de referentielidstaat, de andere betrokken Lidstaten en de aanvrager in kennis van zijn redenen.

§ 2. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat en de Minister of zijn afgevaardigde stelt vast dat binnen de in de artikelen 161, § 2, en 163, § 2, bedoelde termijn geen algehele instemming kan worden bereikt, omdat één of meerdere Lidstaten de aanvraag niet kunnen goedkeuren wegens een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van mensen of dieren of voor het milieu, deelt hij de punten waarover verschil van mening bestaat onverwijld mee aan de coördinatiegroep.

**Art. 165.** § 1. Indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat en er binnen de coördinatiegroep overeenstemming bereikt wordt binnen 60 dagen nadat is meegedeeld over welke punten verschil van inzicht bestaat, stelt de Minister of zijn afgevaardigde de instemming vast, sluit hij de procedure en stelt hij de aanvrager hiervan in kennis.

§ 2. Na de vaststelling van de algehele instemming of de mededeling ervan door de referentielidstaat, neemt de Minister of zijn afgevaardigde een beslissing in toepassing van de artikelen 161, § 4, of 163, § 4.

**Art. 166.** § 1. Indien de Belgische Staat als referentielidstaat optreedt en de Lidstaten binnen de in artikel 165, § 1 bedoelde termijn geen overeenstemming bereiken, dan deelt de Minister of zijn afgevaardigde dit onverwijld mee aan het Europees Bureau en dit met het oog op de toepassing van de in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 167, § 2 bedoelde procedure. Hij zendt het Europees Bureau een gedetailleerd verslag over de aangelegenheden waarover geen overeenstemming werd bereikt en over de redenen van het ontbreken van overeenstemming. De aanvrager ontvangt kopie van deze informatie.

Zodra de aanvrager ervan in kennis is gesteld dat de zaak aan het Europees Bureau is voorgelegd, zendt hij het Europees Bureau onverwijld een kopie van de documenten bedoeld in de artikelen 160 of 162.

**Art. 163.** § 1<sup>er</sup>. Si l'AMM a déjà été octroyée en Belgique et que l'Etat belge, représenté par le Ministre ou son délégué, agit le cas échéant en qualité d'Etat membre de référence, la Commission concernée visée à l'article 247 ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, prépare un rapport d'évaluation concernant le médicament ou, si nécessaire, met à jour tout rapport d'évaluation existant conformément à l'article 154 dans un délai de 90 jours à compter de la réception d'une demande recevable et, par conséquent, validée conformément au Chapitre II, Section 1<sup>re</sup> du présent Titre de la présente Partie.

Le Ministre ou son délégué transmet dans ce même délai le rapport d'évaluation et le RCP approuvé ainsi que l'étiquetage et la notice aux Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Si l'Etat belge « n'agit pas en qualité » d'Etat membre de référence mais en qualité « d'Etat membre concerné », le Ministre ou son délégué demande au demandeur de certifier que le dossier introduit est identique à celui soumis à l'autorité compétente de l'Etat membre de référence.

La Commission concernée visée à l'article 247 ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, notifie au Ministre ou à son délégué, au plus tard dans les 90 jours qui suivent la réception par l'Etat membre de référence des documents visés au § 1<sup>er</sup>, son avis au sujet du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice.

Sauf dans les cas prévus à l'article 164, le Ministre ou son délégué approuve, dans ce même délai et sur base de cet avis, le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, et en informe l'Etat membre de référence.

§ 3. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué, après approbation par les Etats membres concernés du rapport d'évaluation, du RCP, de l'étiquetage et de la notice, constate l'accord général et clôt la procédure. Il en informe le demandeur.

§ 4. Dans les 30 jours de la constatation de l'accord ou de sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, tels qu'approuvés par chaque Etat membre dans lequel une demande a été introduite conformément à l'article 162, et octroie l'AMM.

#### Section 3. — Dispositions communes et procédure d'arbitrage européenne

**Art. 164.** § 1<sup>er</sup>. Si, dans le délai visé aux articles 161, § 2, et 163, § 2, le Ministre ou son délégué ne peut pas approuver le rapport d'évaluation, le RCP ainsi que l'étiquetage et la notice en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons à l'Etat membre de référence, aux autres Etats membres concernés et au demandeur.

§ 2. Si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence et que le Ministre ou son délégué constate qu'un accord général ne peut pas être atteint dans le délai prévu aux articles 161, § 2, et 163, § 2, parce qu'un ou plusieurs Etats membres ne peuvent pas approuver la demande en raison d'un risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, il communique immédiatement les éléments du désaccord au groupe de coordination.

**Art. 165.** § 1<sup>er</sup>. Si l'Etat belge agit en qualité d'Etat membre de référence et si, dans un délai de 60 jours à compter de la communication des éléments de désaccord, les Etats membres parviennent à un accord au sein du groupe de coordination, le Ministre ou son délégué constate l'accord, clôt la procédure et en informe le demandeur.

§ 2. Après la constatation de l'accord ou sa notification par l'Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué adopte une décision en application des articles 161, § 4, ou 163, § 4.

**Art. 166.** § 1<sup>er</sup>. Si l'Etat belge agit en qualité d'Etat membre de référence et que, les Etats membres ne sont pas parvenus à un accord dans le délai visé à l'article 165, § 1<sup>er</sup>, le Ministre ou son délégué en informe immédiatement, l'Agence européenne en vue de l'application de la procédure visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et à l'article 167, § 2. Il fournit à l'Agence européenne une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord. Une copie de cette information est envoyée au demandeur.

Dès que le demandeur est informé que la question a été soumise à l'Agence européenne, il transmet immédiatement à l'Agence européenne une copie des renseignements et des documents visés aux articles 160 ou 162.

§ 2. Indien de Minister of zijn afgevaardigde overeenkomstig de artikelen 161, § 2, en 163, § 2 het beoordelingsrapport, het ontwerp van SKP, de etikettering en de bijsluiter van de referentielidstaat heeft goedgekeurd of indien de Belgische Staat optreedt als referentielidstaat, kan de Minister of zijn afgevaardigde op verzoek van de aanvrager het in de handel brengen van het geneesmiddel toestaan zonder de uitkomst van de Europese arbitrageprocedure bedoeld in artikel 6, § 1, achtste lid, van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 167, § 3 af te wachten.

**Art. 167.** § 1. De Minister of zijn afgevaardigde kan in samenspraak met het Europees Bureau en rekening houdend met de standpunten van de belanghebbenden, de geneesmiddelen die hij overeenkomstig artikel 34, punt 2 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG aan de coördinatiegroep genotificeerd heeft aan het CVMP voorleggen met het oog op de toepassing van de procedure bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid, van de wet op de geneesmiddelen en in § 3 van dit artikel.

§ 2. Indien de Minister of zijn afgevaardigde, de aanvrager of de houder van de VHB, de zaak aan het CVMP voorleggen om de procedure bedoeld in artikel 6, § 1, negende lid van de wet op de geneesmiddelen en in § 3 van dit artikel toe te passen, geven zij een duidelijke beschrijving van de zaak die voor advies aan het CVMP wordt voorgelegd.

De Minister of zijn afgevaardigde en de aanvrager of de houder van de VHB verstrekken het CVMP alle beschikbare gegevens die met de betrokken zaak verband houden.

§ 3. Wanneer in het kader van de procedure beschreven in de artikelen 36 tot en met 38 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG en voorzien in artikel 6, § 1, achtste en negende lid, van de wet op de geneesmiddelen een ontwerpbeschikking wordt voorbereid door de Europese Commissie, beschikt de Minister of zijn afgevaardigde over een termijn van 22 dagen om schriftelijke opmerkingen over de beschikking bij de Europese Commissie in te dienen, tenzij de Europese Commissie een kortere termijn heeft vastgesteld.

De Minister of zijn afgevaardigde verleent binnen 30 dagen na kennisgeving van de definitieve Beschikking de VHB of trekt deze in, dan wel past hij de voorwaarden van de VHB zodanig aan dat de vergunning aan de Beschikking beantwoordt. Hierbij verwijst hij naar de Beschikking.

#### HOOFDSTUK IV. — Wijzigingen aan de vergunning voor het in de handel brengen

**Art. 168.** § 1. Een aanvraag tot VHB moet ook worden ingediend telkens wanneer de houder van de VHB een wijziging aan de voorwaarden van de VHB wenst aan te brengen.

§ 2. De aanvragen tot wijziging van de voorwaarden van de VHB's verleend conform de bepalingen van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel worden behandeld conform Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Europese Commissie van 3 juni 2003 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een Lidstaat verleende VHB van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneeskundig gebruik. Artikel 170 is tevens van toepassing.

§ 3. De aanvragen tot wijziging van de voorwaarden van VHB's niet verleend conform de bepalingen van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel, behoudens deze verleend door de Europese Commissie, worden behandeld conform de bepalingen van artikel 169. Voor de bepaling van de procedure die gevolgd moet worden voor wijzigingen van type IA, type IB of type II zijn de bijlagen bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 eveneens van toepassing.

§ 4. Dit Hoofdstuk is niet van toepassing op aanvragen tot wijzigingen van VHB's bedoeld in de §§ 2 en 3 van dit artikel die een uitbreiding van de VHB zoals bedoeld in bijlage II bij bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1084/2003 inhouden.

**Art. 169.** § 1. Voor de kleine wijzigingen van type IA moet de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de gegevens bevatten die nieuw zijn ten opzichte van deze die in het bestaande dossier voorkomen, met inbegrip van de documenten die tengevolge van de wijziging zijn gewijzigd.

Wanneer de ter kennis gegeven wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiter, wordt dit als onderdeel van de ter kennis gegeven wijziging beschouwd.

Indien er geen verzet rijst binnen de 10 werkdagen volgend op de ontvangst van de kennisgeving, kan de wijziging worden toegepast.

§ 2. Si le Ministre ou son délégué a approuvé le rapport d'évaluation, le projet du RCP, l'étiquetage et la notice de l'Etat membre de référence conformément aux articles 161, § 2, et 163, § 2, ou si l'Etat belge agit comme Etat membre de référence, le Ministre ou son délégué peut, à la requête du demandeur, autoriser la mise sur le marché du médicament sans attendre l'issue de la procédure d'arbitrage européen prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8, de la loi sur les médicaments et à l'article 167, § 3.

**Art. 167.** § 1<sup>er</sup>. Le Ministre ou son délégué peut, en accord avec l'Agence européenne et en tenant compte des opinions des parties intéressées, soumettre les médicaments qu'il a notifiés en vertu de l'article 34, point 2, de la Directive 2001/82/CE susmentionnée au groupe de coordination, au CVMP en vue de l'application de la procédure visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments et au § 3 du présent article.

§ 2. Si le Ministre ou son délégué, le demandeur ou le titulaire de l'AMM saisissent le CVMP pour l'application de la procédure visée à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 9, de la loi sur les médicaments et au § 3 du présent article, ils identifient clairement la question soumise au CVMP pour avis.

Le Ministre ou son délégué et le demandeur ou le titulaire de l'AMM fournissent au CVMP toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

§ 3. Lorsqu'un projet de décision est préparé par la Commission européenne dans le cadre de la procédure décrite aux articles 36 à 38 de la Directive 2001/82/CE susmentionnée et prévue à l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 8 et 9, de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué dispose d'un délai de 22 jours pour communiquer à la Commission européenne ses observations écrites au sujet de la Décision, sauf si la Commission européenne a prévu un délai plus court.

Le Ministre ou son délégué octroie ou retire l'AMM ou apporte toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la Décision dans les 30 jours suivant sa notification, et il fait référence à cette Décision.

#### CHAPITRE IV. — Modifications de l'autorisation de mise sur le marché

**Art. 168.** § 1<sup>er</sup>. Une demande d'AMM doit également être introduite chaque fois que le titulaire de l'AMM souhaite apporter une modification aux termes de l'AMM.

§ 2. Les demandes de modification des termes des AMM qui ont été octroyées conformément aux dispositions du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie sont traitées conformément au Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission européenne du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires. L'article 170 s'applique également.

§ 3. Les demandes de modification des termes des AMM qui n'ont pas été octroyées conformément aux dispositions du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie, à l'exception de celles octroyées par la Commission européenne, sont traitées conformément aux dispositions de l'article 169. Pour déterminer la procédure qui doit être suivie pour les modifications de type IA, de type IB ou de type II, les annexes au Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné s'appliquent également.

§ 4. Le présent Chapitre ne s'applique pas aux demandes de modification des termes des AMM visées aux §§ 2 et 3 du présent article qui contiennent une extension de l'AMM telle que visée à l'annexe II du Règlement (CE) n° 1084/2003 susmentionné.

**Art. 169.** § 1<sup>er</sup>. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type IA, la notification de la modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments qui sont nouveaux par rapport à ceux figurant dans le dossier existant, y compris les documents amendés suite à la modification.

Si, suite à la modification notifiée, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification notifiée.

A défaut d'opposition dans les 10 jours ouvrables suivant la réception de la notification, la modification peut être appliquée.



Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat de wijziging niet kan worden aanvaard, deelt hij dit binnen de 10 werkdagen volgend op de ontvangst van de kennisgeving mee aan de aanvrager, met opgave van de redenen waarop dit advies gesteund is.

De volgende aanvragen tot wijzigingen voor de geneesmiddelen bedoeld in artikel 168, §§ 2 en 3, worden tevens behandeld conform de procedure van deze paragraaf :

- een wijziging van de houder van de VHB of van de registratiehouder;
- een wijziging van de taalrol;
- een wijziging van de groothandelaar.

§ 2. Voor de kleine wijzigingen van type IB moet de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de gegevens bevatten die nieuw zijn ten opzichte van deze die in het bestaande dossier voorkomen, met inbegrip van de documenten die tengevolge van de wijziging zijn gewijzigd.

Wanneer de ter kennis gegeven wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiting, wordt dit als onderdeel van de ter kennis gegeven wijziging beschouwd.

Indien er geen verzet rijst binnen de 30 dagen volgend op de ontvangst van een gevalideerde kennisgeving, kan de wijziging worden toegepast.

Het onderzoek van de geldigheid van de kennisgeving tot wijziging van de voorwaarden van de VHB gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 150 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat de wijziging niet kan worden aanvaard, deelt hij dit binnen de termijn bedoeld in het derde lid mee aan de aanvrager, met opgave van de redenen waarop dit advies gesteund is.

De aanvrager kan binnen de 30 dagen na de ontvangst van dit negatief advies de kennisgeving wijzigen teneinde rekening te houden met dit advies. In dit geval gelden de termijnen van het derde, vierde en vijfde lid voor de behandeling van de gewijzigde kennisgeving. Indien de aanvrager de kennisgeving niet wijzigt, wordt de kennisgeving geacht te zijn afgewezen. De Minister of zijn afgevaardigde deelt dit mee aan de aanvrager.

§ 3. Voor de ingrijpende wijzigingen van type II moet de aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB de volgende gegevens bevatten :

- de relevante gegevens en bescheiden ter wijziging van de inhoud van artikel 146 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel en, in voorkomend geval, artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10 van de wet op de geneesmiddelen;
- de gegevens ter ondersteuning van de aangevraagde wijziging;
- de gewijzigde tekst van alle documenten die tengevolge van de aanvraag zijn gewijzigd;
- een toevoeging aan of bewerking van bestaande rapporten /overzichten / samenvattingen van deskundigen, waarin de aangevraagde wijziging is verwerkt.

Wanneer de aangevraagde wijziging aanleiding geeft tot herziening van de SKP, de etikettering en/of de bijsluiting, wordt dit als onderdeel van de wijziging beschouwd.

Het onderzoek van de geldigheid van de aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 150.

De termijn van 60 dagen voor de behandeling van aanvragen tot wijziging van type II kan tot 90 dagen worden verlengd voor wijzigingen betreffende veranderingen in of toevoegingen van een niet voor de productie van levensmiddelen bedoelde diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

De betrokken Commissie bedoeld in artikel 247 van Titel X van dit Deel of in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I deelt haar met redenen omkleed advies, gesteund op het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 14 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel aan de Minister of aan zijn afgevaardigde mee.

Voor de behandeling van de aanvragen tot wijziging bedoeld in deze paragraaf zijn de bepalingen van artikel 153 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel dit besluit van toepassing. Bij het toepassen van de bepalingen van artikel 153 wordt de termijn van hetzij 60 dagen, hetzij 90 dagen verlengd met een termijn van maximum 30 dagen.

De aanvraag wordt binnen een termijn van hetzij 60 dagen, hetzij 90 dagen, hetzij 120 dagen na indiening van een geldige en gevalideerde aanvraag in kennis gesteld van de beslissing van de Minister of van zijn afgevaardigde.

Si le Ministre ou son délégué estime que la modification ne peut pas être acceptée, il le notifie au demandeur dans les 10 jours ouvrables suivant la réception de la notification, en indiquant les raisons motivant cet avis.

Les demandes de modification suivantes pour les médicaments visés à l'article 168, §§ 2 et 3, sont également traitées selon la procédure du présent paragraphe :

- une modification du titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement;
- une modification du rôle linguistique;
- une modification du distributeur en gros.

§ 2. En ce qui concerne les modifications d'importance mineure de type IB, la notification de la modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments qui sont nouveaux par rapport à ceux figurant dans le dossier existant, y compris les documents amendés suite à la modification.

Si, suite à la modification notifiée, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie intégrante de la modification notifiée.

A défaut d'opposition dans les 30 jours suivant la réception d'une notification validée, la modification peut être appliquée.

L'examen de la validité de la notification de la modification des termes de l'AMM est effectué selon les dispositions de l'article 150 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie.

Si le Ministre ou son délégué estime que la modification ne peut pas être acceptée, il le notifie au demandeur dans le délai visé à l'alinéa 3, en indiquant les raisons motivant cet avis.

Le demandeur peut, dans les 30 jours suivant la réception de cet avis négatif, modifier la notification de manière à prendre dûment en considération cet avis. Dans ce cas, les délais des alinéas 3, 4 et 5 s'appliquent à l'examen de la notification modifiée. Si le demandeur ne modifie pas sa notification, elle est réputée avoir été refusée. Le Ministre ou son délégué le notifie au demandeur.

§ 3. En ce qui concerne les modifications d'importance majeure de type II, la demande de modification des termes de l'AMM doit comporter les éléments suivants :

- les renseignements et documents y afférents modifiant le contenu de l'article 146 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et, le cas échéant, de l'article 6bis, §§ 6 à 10 de la loi sur les médicaments;
- les données justifiant la modification demandée;
- l'ensemble des documents modifiés suite à la demande;
- un addendum ou une mise à jour des rapports d'experts/synthèses/résumés existants tenant compte de la modification demandée.

Si, suite à une modification, la révision du RCP, de l'étiquetage et/ou de la notice s'avère nécessaire, celle-ci est considérée comme faisant partie de la modification.

L'examen de la validité de la demande de modification des termes de l'AMM est faite selon les dispositions de l'article 150.

Le délai de 60 jours pour l'examen des demandes de modification de type II peut être porté à 90 jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'une espèce cible non productrice de denrées alimentaires à laquelle le médicament est destiné.

La Commission concernée visée à l'article 247 du Titre X de la présente Partie ou à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la Partie I<sup>ère</sup> notifie au Ministre ou à son délégué son avis motivé, étayé par le rapport d'évaluation visé à l'article 14 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie.

Les dispositions de l'article 153 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie s'appliquent à l'examen des demandes de modification visées au présent paragraphe. Lorsqu'il est fait application des dispositions de l'article 153, le délai de 60 jours ou de 90 jours est prolongé d'un délai de maximum 30 jours.

La décision du Ministre ou de son délégué est notifiée au demandeur dans un délai qui est soit de 60 jours, soit de 90 jours, soit de 120 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable et validée.

§ 4. Elk ontwerp van wijziging van een onder Titel III van dit Deel vallend element van de etikettering of van de bijsluiter die geen verband houdt met de SKP wordt aan de Minister of aan zijn afgevaardigde genotificeerd. Indien hij zich binnen een termijn van 90 dagen na de indiening van de aanvraag niet heeft uitgesproken tegen het ontwerp tot wijziging, mag de aanvrager de wijzigingen ten uitvoer brengen.

**Art. 170.** § 1. Een dossier ingediend in toepassing van artikel 169 kan betrekking hebben op verschillende VHB's van eenzelfde vergunninghouder op voorwaarde dat de gegevens beschreven in dat dossier geldig zijn voor al deze VHB's en betrekking hebben op slechts één specifiek type wijziging.

§ 2. Indien de VHB van de wijziging bedoeld in artikel 169 wordt verleend, wordt de vroegere VHB geschrapt, zonder dat afbreuk wordt gemaakt aan de voorziene datum voor de vijfjaarlijkse herziening beoogd in artikel 172.

§ 3. Het feit dat de Minister of zijn afgevaardigde zich niet heeft verzet tegen een wijziging van de voorwaarden van een VHB in toepassing van artikel 168, § 2, of van artikel 169 laat de uit het gemeen recht voortvloeiende aansprakelijkheid van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de houder van de VHB onverlet.

§ 4. Tenzij de Minister of zijn afgevaardigde een kortere termijn opgelegd heeft, verzekert de houder van de VHB ten laatste 6 maanden na de impliciete (artikel 169, §§ 1, 2 en 4) respectievelijk expliciete (artikel 169, § 3) goedkeuring van de wijzigingen, naargelang de procedure die erop van toepassing is, dat de geneesmiddelen die door hem in de handel worden gebracht, aangepast zijn aan deze wijzigingen.

§ 5. Wanneer een wijziging van de bijlagen bij bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90 zulks rechtvaardigt, neemt de houder van de VHB of, bij gebreke, de Minister of zijn afgevaardigde binnen 60 dagen na de bekendmaking van deze wijziging van de bijlagen bij die Verordening in het Publicatieblad van de Europese Unie alle maatregelen die nodig zijn om de VHB te wijzigen of in te trekken.

**Art. 171.** § 1. Indien de houder van de VHB in toepassing van artikel 6, § 1<sup>quater</sup>, zevende lid, van de wet op de geneesmiddelen, dringende beperkende veiligheidsmaatregelen neemt, stelt hij de Minister of zijn afgevaardigde daarvan onverwijld in kennis. Indien de Minister of zijn afgevaardigde binnen de 24 uren na ontvangst van die informatie geen bezwaar heeft gemaakt, worden de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen geacht te zijn aanvaard.

In voorkomend geval, worden de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen binnen de met de Minister of zijn afgevaardigde overeengekomen termijn uitgevoerd.

Een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de VHB zoals voorzien in artikel 168, § 2, of in artikel 169, met inbegrip van de nodige documentatie tot staving van de wijziging, rekening houdend met de dringende beperkende veiligheidsmaatregelen, moet onmiddellijk en in geen geval later dan vijftien dagen na het nemen van deze maatregelen bij de Minister of zijn afgevaardigde ingediend worden.

§ 2. Wanneer de Minister of zijn afgevaardigde dringende beperkende veiligheidsmaatregelen oplegt aan de houder van de VHB, is deze verplicht een aanvraag voor een wijziging van de voorwaarden van de VHB zoals voorzien in artikel 168, § 2, of in artikel 169, met inbegrip van de nodige documentatie tot staving van de wijziging, in te dienen, rekening houdend met de opgelegde dringende beperkende veiligheidsmaatregelen. Deze aanvraag moet onmiddellijk en in geen geval later dan vijftien dagen na het nemen van deze maatregelen bij de Minister of zijn afgevaardigde ingediend worden.

De dringende beperkende veiligheidsmaatregelen worden binnen de met de Minister of zijn afgevaardigde overeengekomen termijn uitgevoerd.

Indien het een VHB betreft waarvoor de aanvraag tot wijziging moet ingediend worden overeenkomstig de procedure bedoeld in artikel 168, § 2, brengt de Minister of zijn afgevaardigde de Europese Commissie en de andere lidstaten de volgende werkdag na zijn beslissing op de hoogte van de redenen voor het opleggen van deze maatregelen.

§ 4. Tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice couvert par le Titre III de la présente Partie et non lié au RCP est notifié au Ministre ou à son délégué. S'il ne s'est pas prononcé contre le projet de modification dans un délai de 90 jours suivant l'introduction de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications.

**Art. 170.** § 1<sup>er</sup>. Un dossier introduit en application de l'article 169 peut concerner différentes AMM d'un même titulaire d'autorisation, à condition que les données décrites dans ce dossier soient valables pour toutes ces AMM et ne concernent qu'un type de modification spécifique.

§ 2. Si l'AMM est octroyée pour la modification visée à l'article 169, l'AMM précédente est radiée, sans porter atteinte à la date prévue pour la révision quinquennale visée à l'article 172.

§ 3. Le fait que le Ministre ou son délégué ne se soit pas opposé à la modification des termes d'une AMM en application de l'article 168, § 2, ou de l'article 169, ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du titulaire de l'AMM.

§ 4. A moins que le Ministre ou son délégué n'ait imposé un délai plus court, le titulaire de l'AMM assure au plus tard six mois après l'approbation implicite (article 169, §§ 1<sup>er</sup>, 2 ou 4) ou explicite (article 169, § 3) des modifications selon la procédure qui s'y applique respectivement, que les médicaments qui sont mis sur le marché par lui sont adaptés à ces modifications.

§ 5. Dans le cas où une modification des annexes du Règlement (CEE) n° 2377/90 le justifie, le titulaire de l'AMM ou, à défaut, le Ministre ou son délégué, prend toutes les mesures nécessaires en vue de la modification de l'AMM ou de son retrait dans les 60 jours qui suivent la publication au Journal officiel de l'Union européenne de ladite modification des annexes dudit Règlement.

**Art. 171.** § 1<sup>er</sup>. Si le titulaire de l'AMM en application de l'article 6, § 1<sup>quater</sup>, alinéa 7, de la loi sur les médicaments, prend des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement le Ministre ou son délégué. En l'absence d'objection du Ministre ou de son délégué dans les 24 heures suivant la réception de cette information, les mesures de restriction urgentes sont réputées avoir été acceptées.

Le cas échéant, les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont mises en œuvre dans un délai déterminé en accord avec le Ministre ou son délégué.

Une demande de modification des termes de l'AMM telle que prévue à l'article 168, § 2, ou à l'article 169, accompagnée de la documentation nécessaire justifiant la modification et tenant compte des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, doit être transmise au Ministre ou à son délégué sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de ces mesures.

§ 2. Lorsque le Ministre ou son délégué impose des mesures de restriction urgentes au titulaire de l'AMM, celui-ci est tenu de soumettre une demande de modification des termes de l'AMM telle que prévue à l'article 168, § 2, ou à l'article 169, accompagnée de la documentation nécessaire justifiant la modification et tenant compte des mesures de restriction urgentes qui lui ont été imposées. Cette demande doit être transmise au Ministre ou à son délégué sans délai et, en tout état de cause, au plus tard dans les quinze jours qui suivent l'introduction de ces mesures.

Les mesures de restriction urgentes sont mises en œuvre dans un délai déterminé en accord avec le Ministre ou son délégué.

Si ces mesures de restriction urgentes concernent une AMM pour laquelle la demande de modification doit être introduite conformément à la procédure visée à l'article 168, § 2, le Ministre ou son délégué informe, le jour ouvrable suivant sa décision, la Commission européenne et les autres Etats membres des raisons justifiant de telles mesures.

HOOFDSTUK V. — *Vijfjaarlijkse hernieuwing*

**Art. 172.** § 1. Op aanvraag van de houder van een VHB, ingediend ten minste zes maanden vóór het verstrijken van de geldigheid ervan, kan de VHB voor onbepaalde tijd hernieuwd worden.

Bij de aanvraag moet een geconsolideerde lijst van alle ingediende documenten met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid gevoegd worden, inclusief alle wijzigingen die zijn aangebracht sedert de VHB is verleend. Het FAGG kan van de aanvrager eisen dat hij de op deze lijst voorkomende documenten op om het even welk moment overlegt. De samenstelling van de aanvraag moet conform de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie, zijn.

§ 2. Het onderzoek van de geldigheid van de aanvraag gebeurt overeenkomstig de bepalingen van artikel 150 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel. De termijn bedoeld in artikel 156 van Hoofdstuk II van deze Titel van dit Deel is van toepassing, alsook de procedures voor het behandelen van VHB's bedoeld in de Hoofdstukken II en III van deze Titel van dit Deel.

Zolang de Minister of zijn afgevaardigde zich niet heeft uitgesproken over de hernieuwing van de VHB, blijft deze geldig, onverminderd de artikelen 7, 8 en *8bis* van de wet op de geneesmiddelen. de

§ 3. Indien bij de verlening van de hernieuwing van de VHB bedoeld in de §§ 1 en 2 als voorwaarde gesteld wordt dat de hernieuwing van de VHB nog éénmaal voor een beperkte duur van vijf jaar verleend wordt zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>er</sup>, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, moet de aanvraag tot hernieuwing ingediend worden overeenkomstig § 1.

§ 4. Indien de aanvraag tot hernieuwing niet ingediend werd binnen de in § 1 bepaalde termijn, wordt de procedure bedoeld in artikel 246, § 1 toegepast. Het verstrijken van de geldigheid van de VHB heeft van rechtswege de schrapping ervan tot gevolg.

HOOFDSTUK VI. — *Voor homeopathische geneesmiddelen geldende bijzondere bepalingen*

**Art. 173.** Er wordt een speciale vereenvoudigde registratieprocedure ingesteld voor de homeopathische geneesmiddelen die aan alle volgende voorwaarden voldoen, onverminderd de bepalingen van bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 2377/90 en van artikel 231, § 3, van Titel VIII van dit Deel :

— de wijze van toediening is beschreven in de Europese Farmacopee of anders in de thans door de Lidstaten officieel gebruikte farmacopees;

— noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel is een specifieke therapeutische indicatie vermeld;

— de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het geneesmiddel niet meer dan een deel per 10.000 van het stamproduct bevatten.

**Art. 174.** De criteria en procedurevoorschriften van deze Titel van dit Deel zijn analoog van toepassing op de speciale vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen, met uitzondering van de bepalingen betreffende het bewijs van therapeutische werking en meer in het bijzonder artikel *6bis*, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen en de artikelen 145, 146, § 2, 147, 148, 154, 159, §§ 2 en 3, 166 en 167 van deze Titel van dit Deel.

De homeopathische geneesmiddelen geregistreerd of vergund overeenkomstig de nationale wetgeving van een andere Lidstaat tot en met 31 december 1993 komen niet in aanmerking voor de toepassing van de procedure bedoeld in de artikelen 159, § 1 t/m 165.

**Art. 175.** De aanvraag tot speciale vereenvoudigde registratie mag betrekking hebben op een reeks geneesmiddelen die van hetzelfde homeopathische stamproduct of stamproducten zijn afgeleid. Teneinde in het bijzonder de farmaceutische kwaliteit en de homogeniteit van de partijen van deze geneesmiddelen aan te tonen dient deze aanvraag vergezeld te gaan van de volgende documenten :

— de wetenschappelijke benaming en/of een andere in een farmacopee voorkomende benaming van het homeopathische stamproduct of stamproducten onder vermelding van de verschillende te registreren toedieningswijzen, farmaceutische vormen en verdunningsgraden;

CHAPITRE V. — *Renouvellement quinquennal*

**Art. 172.** § 1<sup>er</sup>. L'AMM peut être renouvelée pour une durée illimitée, sur demande du titulaire d'une AMM introduite au moins six mois avant l'expiration de sa validité.

Une liste consolidée de tous les documents déposés en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, en ce compris toutes les modifications introduites depuis l'octroi de l'AMM, doit être jointe à la demande. L'AFMPS peut exiger du demandeur qu'il présente à tout moment les documents mentionnés dans cette liste. La composition de la demande doit être conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. L'examen de la validité de la demande est effectué conformément aux dispositions de l'article 150 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie. Le délai visé à l'article 156 du Chapitre II du présent Titre de la présente Partie s'appliquent, de même que les procédures relatives au traitement des AMM visées aux Chapitres II et III du présent Titre de la présente Partie.

Sans préjudice des articles 7, 8 et *8bis* de la loi sur les médicaments, tant que le Ministre ou son délégué ne s'est pas prononcé sur le renouvellement de l'AMM, celle-ci reste valable.

§ 3. Si, lors de l'octroi du renouvellement de l'AMM visé aux §§ 1<sup>er</sup> et 2, il est posé comme condition que le renouvellement de l'AMM n'est octroyé que pour une nouvelle période limitée de cinq ans, ainsi que le prévoit l'article 6, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, la demande de renouvellement doit être introduite conformément au § 1<sup>er</sup>.

§ 4. Si la demande de renouvellement n'a pas été introduite dans le délai prévu au § 1<sup>er</sup>, la procédure visée à l'article 246, § 1<sup>er</sup>, s'applique. L'expiration de la validité de l'AMM entraîne de plein droit sa radiation.

CHAPITRE VI. — *Dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques*

**Art. 173.** Sans préjudice des dispositions du Règlement (CEE) n° 2377/90 susmentionné et de l'article 231, § 3, du Titre VIII de la présente Partie, une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale est instaurée pour les médicaments homéopathiques qui remplissent toutes les conditions suivantes :

— voie d'administration décrite par la Pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les États membres;

— absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament;

— degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament; en particulier, le médicament ne peut contenir plus d'une partie par 10.000 de la souche.

**Art. 174.** Les critères et règles de procédure prévus par le présent Titre de la présente Partie sont applicables par analogie à la procédure d'enregistrement simplifiée spéciale des médicaments homéopathiques, à l'exception des dispositions relatives à la preuve de l'effet thérapeutique, et plus particulièrement de l'article *6bis*, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments et les articles 145, 146, § 2, 147, 148, 154, 159, §§ 2 et 3, 166 et 167 du présent Titre de la présente Partie.

La procédure prévue aux articles 159, § 1<sup>er</sup>, à 165, ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques enregistrés ou autorisés conformément à la législation nationale d'un autre Etat membre jusqu'au 31 décembre 1993.

**Art. 175.** La demande d'enregistrement simplifiée spéciale peut couvrir une série de médicaments obtenus à partir de la (des) même(s) souche(s) homéopathique(s). Dans le but de démontrer, en particulier, la qualité pharmaceutique et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments, les documents suivants sont joints à cette demande :

— la dénomination scientifique et/ou une autre dénomination figurant dans une pharmacopée de la (des) souche(s) homéopathique(s) avec mention des diverses voies d'administration, formes pharmaceutiques et degrés de dilution à enregistrer;



— een dossier waarin wordt beschreven hoe het homeopathische stamproduct of stamproducten wordt (worden) verkregen en gecontroleerd en waarin het homeopathische karakter met behulp van een gedegen bibliografie wordt onderbouwd; indien deze geneesmiddelen biologische substanties bevatten, een beschrijving van de maatregelen die zijn genomen om te garanderen dat er geen ziekteverwekkers aanwezig zijn;

— fabricage- en controledossier voor elke farmaceutische vorm en een beschrijving van de verdunnings- en potentiëringmethode;

— de fabricagevergunning voor de betrokken geneesmiddelen;

— een afschrift van de eventuele registratiebewijzen of vergunningen die in andere Lidstaten voor dezelfde geneesmiddelen zijn bekomen;

— een of meer modellen van de buitenverpakking en van de primaire verpakking van de te registreren geneesmiddelen;

— gegevens betreffende de houdbaarheid van het geneesmiddel;

— de voorgestelde wachttijd tezamen met alle daarvoor vereiste gronden.

Met het oog op de registratie van homeopathische geneesmiddelen zoals bedoeld in het eerste lid kan vooraf een dossier worden ingediend met gegevens betreffende een bepaalde farmaceutische vorm die gemeenschappelijk is voor een reeks geneesmiddelen die van hetzelfde stamproduct of dezelfde stamproducten zijn afgeleid, of betreffende een bepaald type verdunning dat gemeenschappelijk is voor een reeks geneesmiddelen van die aard.

**Art. 176.** Voor de andere homeopathische geneesmiddelen dan deze bedoeld in artikel 173 en bestemd voor gezelschapsdieren en voor exotische diersoorten die niet voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn, bepaalt de Minister op basis van het advies van de HCG bijzondere voorschriften met betrekking tot het uitvoeren en het beoordelen van de onschadelijkheidsproeven en de preklinische en klinische beproeving overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de homeopathische geneeskunde. In dat geval stelt de Minister de Europese Commissie in kennis van de geldende bijzondere voorschriften. De artikelen 159 tot en met 167 van Hoofdstuk III van deze Titel van dit Deel zijn niet van toepassing op deze geneesmiddelen.

Indien de voorschriften bedoeld in het vorige lid niet zijn vastgelegd, worden deze homeopathische geneesmiddelen vergund en geëtiketteerd overeenkomstig de artikelen 146, § 2, en 147 van Hoofdstuk I van deze Titel van dit Deel alsook overeenkomstig artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10, van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 177.** Dit Hoofdstuk van deze Titel van dit Deel is niet van toepassing op immunologische geneesmiddelen.

**Art. 178.** De bepalingen van de Titels IV, V, VI, VII, VIII, IX, en van dit Deel zijn van toepassing op homeopathische geneesmiddelen. De bepalingen van Titel V van dit Deel zijn evenwel niet van toepassing op de homeopathische geneesmiddelen bedoeld in artikel 173.

### TITEL III. — *Etikettering en bijsluiter*

#### HOOFDSTUK I. — *Buitenverpakking en primaire verpakking.*

**Art. 179.** § 1. Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld :

1) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het geneesmiddel slechts één actieve substantie bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld;

2) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties per doseringseenheid of, afhankelijk van de toedieningsvorm, voor een bepaald volume of gewicht, waarbij de algemene benamingen worden gebruikt;

3) het nummer van de fabricagepartij;

4) het nummer van de VHB;

5) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB en, in voorkomend geval, van de door de houder van de vergunning aangewezen vertegenwoordiger;

6) de diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd, de wijze van gebruik en eventueel de wijze van toediening. Daarbij moet voldoende ruimte worden vrijgelaten om de voorgeschreven dosering te vermelden;

— un dossier décrivant l'obtention et le contrôle de la (des) souche(s) homéopathique(s) et en justifiant le caractère homéopathique sur base d'une bibliographie adéquate; si ces médicaments contiennent des substances biologiques, une description des mesures prises pour assurer l'absence de tout agent pathogène;

— le dossier de fabrication et de contrôle pour chaque forme pharmaceutique et description des méthodes de dilution et de dynamisation;

— l'autorisation de fabriquer les médicaments en question;

— une copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenus pour les mêmes médicaments dans d'autres Etats membres;

— une ou plusieurs maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire des médicaments à enregistrer;

— les données concernant la stabilité du médicament;

— le temps d'attente proposé accompagné de toutes les justifications nécessaires.

En vue de l'enregistrement de médicaments homéopathiques visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, un dossier contenant une forme pharmaceutique déterminée commune à une série de médicaments obtenus à partir de la ou des mêmes souche(s), ou concernant un type déterminé de dilution commun à une série de médicaments de cette nature peut être introduit au préalable.

**Art. 176.** Pour les médicaments homéopathiques autres que ceux visés à l'article 173 et destinés aux espèces animales de compagnie et aux espèces exotiques non productrices de denrées alimentaires, le Ministre établit, sur base de l'avis de la HCM, des règles particulières relatives à l'exécution et l'évaluation des essais d'innocuité, précliniques et cliniques, conformément aux principes et aux particularités de la médecine homéopathique. Dans ce cas, le Ministre notifie à la Commission européenne les règles particulières en vigueur. Les articles 159 à 167 du Chapitre III du présent Titre de la présente Partie ne s'appliquent pas à ces médicaments.

Si les règles visées à l'alinéa précédent ne sont pas fixées, ces médicaments homéopathiques sont autorisés et étiquetés conformément aux articles 146, § 2, et 147 du Chapitre I<sup>er</sup> du présent Titre de la présente Partie et à l'article 6bis, §§ 6 à 10, de la loi sur les médicaments.

**Art. 177.** Le présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie ne s'applique pas aux médicaments immunologiques.

**Art. 178.** Les dispositions des Titres IV, V, VI, VII, VIII, IX et de la présente Partie s'appliquent aux médicaments homéopathiques. Cependant, les dispositions du Titre V de la présente Partie ne s'appliquent pas aux médicaments homéopathiques visés à l'article 173.

### TITRE III. — *Etiquetage et notice*

#### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Emballage extérieur et conditionnement primaire.*

**Art. 179.** § 1<sup>er</sup>. L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes :

1) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique. La dénomination commune est mentionnée lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et qu'il porte un nom de fantaisie;

2) la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes;

3) le numéro du lot de fabrication;

4) le numéro de l'AMM;

5) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM et, le cas échéant, du représentant du titulaire d'autorisation désigné par ce dernier;

6) les espèces animales auxquelles le médicament est destiné; le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration. Un espace suffisant doit être prévu pour indiquer la posologie prescrite;

7) de wachttijd voor geneesmiddelen die bestemd zijn voor diersoorten die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, en wel voor alle betrokken diersoorten en voor de verschillende betrokken levensmiddelen (vlees en slachtafval, eieren, melk, honing), waaronder die waarvoor de wachttijd nul is;

8) begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand/jaar);

9) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

10) eventueel de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen, alsmede het vermelden van eventueel bestaande inzamelingsystemen;

11) zo nodig, de krachtens artikel 6, § 1<sup>er</sup>quinquies, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen, verplichte aanduidingen;

12) de vermelding « voor diergeneeskundig gebruik », of, in voorkomend geval, voor de in artikel 188 van Titel VIII van dit Deel bedoelde geneesmiddelen, de vermelding « voor diergeneeskundig gebruik. — op diergeneeskundig voorschrift ».

De verschillende rubrieken van de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, de primaire verpakking worden ingevuld overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

§ 2. De farmaceutische vorm en de inhoud naar gewicht, volume of doseringseenheid, mogen ook alleen op de buitenverpakking worden aangegeven.

§ 3. De bepalingen van bijlage II, deel 1, rubriek A bij dit besluit zijn van toepassing op de in § 1, punt 2, voorgeschreven informatie voorzover zij betrekking hebben op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties van geneesmiddelen.

§ 4. Minstens de in § 1, punten 5) tot en met 12), genoemde informatie moet op de buitenverpakking en op de primaire verpakking waarin de geneesmiddelen zich bevinden, worden vermeld in de drie officiële talen zoals bedoeld in artikel 6septies, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 180.** § 1. Wanneer het ampullen of blisters betreft, moet de in artikel 179, § 1, eerste lid, bedoelde informatie op de buitenverpakking worden vermeld. Op de primaire verpakking zijn daarentegen slechts de volgende gegevens noodzakelijk :

- de naam van het geneesmiddel;
- de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actieve substanties;
- de wijze van toediening;
- het nummer van de fabricagepartij;
- de uiterste gebruiksdatum;
- de vermelding « voor diergeneeskundig gebruik ».

De Minister of zijn afgevaardigde kan voor deze verpakkingen afwijking verlenen inzake het verplicht vermelden van alle bovenvermelde gegevens bij het toekennen van de VHB op gemotiveerd verzoek van de aanvrager indien dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

§ 2. Bij kleine primaire verpakkingen, niet zijnde ampullen, die slechts een dosis voor eenmalig gebruik bevatten en waarop de in § 1 bedoelde informatie niet kan worden vermeld, zijn de voorschriften van artikel 179, §§ 1, 2 en 3, alleen van toepassing op de buitenverpakking.

De Minister of zijn afgevaardigde kan voor deze verpakkingen afwijking verlenen inzake het verplicht vermelden van alle bovenvermelde gegevens bij het toekennen van de VHB op gemotiveerd verzoek van de aanvrager indien dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

§ 3. Minstens de in § 1, eerste lid, onder het derde en zesde streepje, genoemde informatie moet op de buitenverpakking en op de primaire verpakking waarin de geneesmiddelen zich bevinden, worden vermeld in de drie officiële talen zoals bedoeld in artikel 6septies, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 181.** Indien er geen buitenverpakking is, moet alle informatie die krachtens de artikelen 179 en 180 op deze verpakking moet voorkomen, op de primaire verpakking worden aangebracht.

7) le temps d'attente pour les médicaments destinés à des espèces productrices de denrées alimentaires, pour toutes les espèces concernées et pour les différentes denrées alimentaires concernées (viande et abats, oeufs, lait, miel), y compris celles pour lesquelles le temps d'attente est nul;

8) l'indication claire de la date de péremption (mois/année);

9) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

10) le cas échéant, les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés des médicaments, ainsi que la référence au système de collecte approprié mis en place;

11) les informations imposées en vertu de l'article 6, § 1<sup>er</sup>quinquies, alinéa 6, de la loi sur les médicaments, s'il y a lieu;

12) la mention "à usage vétérinaire", ou, le cas échéant, pour les médicaments visés à l'article 188 du Titre VIII de la présente Partie, la mention "à usage vétérinaire – sur prescription vétérinaire".

Les diverses rubriques de l'emballage extérieur ou, à défaut, du conditionnement primaire sont remplies conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise, peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs.

§ 3. Pour autant qu'elles se rapportent à la composition qualitative et quantitative en substances actives des médicaments, les dispositions de l'annexe II, première partie, section A au présent arrêté sont applicables aux informations prévues au paragraphe 1<sup>er</sup>, point 2.

§ 4. Au moins les informations prévues au § 1<sup>er</sup>, points 5) à 12), doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments dans les trois langues officielles telles que visées à l'article 6septies, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

**Art. 180.** § 1<sup>er</sup>. Lorsqu'il s'agit d'ampoules ou de blisters, les informations visées à l'article 179, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, sont à mentionner sur les emballages extérieurs. Par contre, sur les conditionnements primaires, seules les informations suivantes sont nécessaires :

- le nom du médicament;
- la composition qualitative et quantitative en substances actives;
- la voie d'administration;
- le numéro du lot de fabrication;
- la date de péremption;
- la mention « à usage vétérinaire ».

Pour ces conditionnements, le Ministre ou son délégué peut, lors de l'octroi de l'AMM, sur demande motivée du demandeur, dispenser celui-ci de l'obligation de mentionner toutes les mentions précitées, à condition que cela soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. En ce qui concerne les conditionnements primaires de petite taille, autres que les ampoules, ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues au § 1<sup>er</sup>, les exigences de l'article 179, §§ 1<sup>er</sup>, 2 et 3, sont applicables au seul emballage extérieur.

Pour ces conditionnements, le Ministre ou son délégué peut, lors de l'octroi de l'AMM, sur demande motivée du demandeur, dispenser celui-ci de l'obligation de mentionner toutes les mentions précitées, à condition que cela soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 3. Au moins les informations prévues au § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, sous le troisième et le sixième tiret, doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments dans les trois langues officielles telles que visées à l'article 6septies, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

**Art. 181.** À défaut d'emballage extérieur, toutes les informations qui, en vertu des articles 179 et 180, devraient figurer sur cet emballage doivent être portées sur le conditionnement primaire.

HOOFDSTUK II. — *Bijsluiter*

**Art. 182.** De bijsluiter wordt opgesteld overeenkomstig de SKP en bevat, in onderstaande volgorde, de volgende gegevens :

1) de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de VHB en van de fabrikant en, in voorkomend geval, van de vertegenwoordiger van de houder van de vergunning, eventueel ook deze in andere Lidstaten;

2) de naam van het geneesmiddel, gevolgd door de concentratie en de farmaceutische vorm. Wanneer het geneesmiddel slechts één actieve substantie bevat en de naam van het geneesmiddel een fantasienaam is, moet de algemene benaming worden vermeld. Indien het geneesmiddel krachtens de procedure van de artikelen 159 tot en met 167 van Hoofdstuk III van Titel II van dit Deel onder verschillende namen in de betrokken Lidstaten is toegelaten : een lijst van de verschillende namen waaronder het geneesmiddel in deze Lidstaten is vergund;

3) de therapeutische indicaties;

4) de contra-indicaties en bijwerkingen voorzover deze informatie noodzakelijk is voor het gebruik van het geneesmiddel;

5) de diersoorten waarvoor het geneesmiddel is bestemd, dosering naar de diersoort, wijze van gebruik en wijze van toediening, eventueel aanwijzingen voor een juiste toediening;

6) de wachttijd, zelfs als deze nul is, voor geneesmiddelen die aan voor de productie van levensmiddelen bestemde dieren worden toegediend;

7) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor bewaring;

8) zo nodig, de krachtens artikel 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, zesde lid, van de wet op de geneesmiddelen, verplichte informatie;

9) zo nodig, de bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of van de van geneesmiddelen afgeleide afvalstoffen.

HOOFDSTUK III. — *Specifieke bepalingen*

**Art. 183.** § 1. Onverminderd § 2 moeten homeopathische geneesmiddelen geëtiketteerd worden overeenkomstig deze Titel van dit Deel en moet op het etiket duidelijk leesbaar worden vermeld dat het om een homeopathisch geneesmiddel gaat.

§ 2. Op het etiket en, in voorkomend geval, in de bijsluiter van de in artikel 173 van Hoofdstuk VI van Titel II van dit Deel bedoelde geneesmiddelen worden verplicht en uitsluitend de volgende vermeldingen aangebracht :

— de wetenschappelijke benaming van het homeopathisch stamproduct of stamproducten, gevolgd door de verdunningsgraad, waarvoor gebruik wordt gemaakt van de symbolen van de overeenkomstig artikel 1, § 1, 5), van de wet op de geneesmiddelen, gebruikte farmacopee; indien het homeopathisch geneesmiddel uit meer dan een homeopathische stamproduct bestaat, kan de etikettering naast de wetenschappelijke benaming van deze stamproducten ook een fantasienaam vermelden;

— de naam of handelsnaam en adres of maatschappelijke zetel van de houder van de registratie en, in voorkomend geval, van de fabrikant;

— de wijze van gebruik en, indien noodzakelijk, de wijze van toediening;

— een begrijpelijke aanduiding van de uiterste gebruiksdatum (maand / jaar);

— de farmaceutische vorm;

— de inhoud van het handelsspecimen uitgedrukt in gewicht, volume of eenheden;

— zo nodig de bijzondere voorzorgen voor bewaring;

— de beoogde diersoorten;

— indien het geneesmiddel daartoe noopt een bijzondere waarschuwing;

— het nummer van de fabricagepartij;

— het registratienummer;

— de vermelding « homeopathisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik zonder specifieke therapeutische indicaties » die duidelijk aangebracht is.

CHAPITRE II. — *Notice*

**Art. 182.** La notice est établie en conformité avec le RCP et comporte, dans cet ordre, les données suivantes :

1) les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'AMM et du fabricant et, le cas échéant, du représentant du titulaire de l'AMM, en ce compris ceux établis dans d'autres Etats membres;

2) le nom du médicament suivi du dosage et de la forme pharmaceutique. La dénomination commune est mentionnée lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active et qu'il porte un nom de fantaisie. Lorsque le médicament est autorisé sous différents noms dans les Etats membres concernés, en vertu de la procédure prévue aux articles 159 à 167 du Chapitre III du Titre II de la présente Partie, une liste des différents noms sous lesquels le médicament est autorisé dans ces Etats membres;

3) les indications thérapeutiques;

4) les contre-indications et effets indésirables, dans la mesure où ces informations sont nécessaires pour l'utilisation du médicament;

5) les espèces animales auxquelles le médicament est destiné, la posologie en fonction de ces espèces, les mode et voie d'administration, les indications pour une administration correcte, s'il y a lieu;

6) le temps d'attente, même s'il est égal à zéro, pour les médicaments administrés à des animaux producteurs d'aliments;

7) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

8) les informations imposées en vertu de l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéa 6, de la loi sur les médicaments, s'il y a lieu;

9) les précautions particulières pour l'élimination de médicaments non utilisés ou de déchets dérivés des médicaments, s'il y a lieu.

CHAPITRE III. — *Dispositions particulières*

**Art. 183.** § 1<sup>er</sup>. Sans préjudice des dispositions du § 2, les médicaments homéopathiques doivent être étiquetés conformément aux dispositions du présent Titre de la présente Partie et identifiés par la mention de leur nature homéopathique en caractères clairs et lisibles.

§ 2. L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments visés à l'article 173 du Chapitre VI du Titre II de la présente Partie portent de manière obligatoire et exclusivement les mentions suivantes :

— la dénomination scientifique de la ou des souches, suivie du degré de dilution, en utilisant les symboles de la pharmacopée utilisée conformément à l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, 5), de la loi sur les médicaments; si le médicament homéopathique est composé de plusieurs souches, l'étiquetage peut mentionner un nom de fantaisie outre la dénomination scientifique des souches;

— les nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'enregistrement et, le cas échéant, du fabricant;

— le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration;

— l'indication claire de la date de péremption en clair (mois / année);

— la forme pharmaceutique;

— la contenance du modèle de vente en poids, en volume ou en unités;

— les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu;

— les espèces cibles;

— une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament;

— le numéro du lot de fabrication;

— le numéro d'enregistrement;

— la mention apparente « médicament homéopathique à usage vétérinaire sans indications thérapeutiques spécifiques ».



**Art. 184.** De Minister of zijn afgevaardigde kan voor de kleine primaire verpakkingen waarop het niet mogelijk is de in artikel 183 bedoelde informatie aan te brengen, in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie, afwijking verlenen van artikel 183. In dat geval moeten de primaire verpakkingen tenminste de gegevens bedoeld onder het eerste, derde, vierde, zesde, tiende en twaalfde streepje van artikel 183 bedoelde informatie vermelden.

**Art. 185.** De Minister of zijn afgevaardigde kan toestaan of eisen dat voor geneesmiddelen die een VHB verkregen hebben krachtens bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004 de buitenverpakking aanvullende informatie bevat over de verspreiding, het bezit, de verkoop of de eventuele voorzorgsmaatregelen, mits deze informatie niet in strijd is met het Gemeenschapsrecht of met de voorwaarden voor het verlenen van de VHB en mits de informatie geen verkoopbevorderend karakter heeft en in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 186.** Naast de vermeldingen bedoeld in artikel 188 moeten, indien van toepassing, de volgende gegevens aangebracht worden :

- het wettelijke regime voor het verschaffen aan de verantwoordelijke van de dieren overeenkomstig artikel 188 van dit besluit;
- gegevens ter identificatie en authenticisering, overeenkomstig de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, psychotrope stoffen, ontsmettingsstoffen en antiseptica en van de stoffen die kunnen gebruikt worden voor de illegale vervaardiging van verdovende middelen en psychotrope stoffen en haar uitvoeringsbesluiten.

**Art. 187.** Voor geneesmiddelen waarvoor krachtens bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004 een VHB is verleend, moet de aanvullende informatie worden opgenomen in een blauwomlijnd kader, zodat deze duidelijk van de in artikel 179 en in artikel 182 bedoelde informatie gescheiden is. Dit in overeenstemming met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

#### TITEL IV. — *Indeling van de geneesmiddelen*

**Art. 188.** Onverminderd strengere communautaire of nationale regels betreffende de verschaffing van geneesmiddelen en ter bescherming van de gezondheid van mens en dier, mogen de volgende geneesmiddelen uitsluitend op voorschrift van een dierenarts aan de verantwoordelijken van de dieren worden verschaft :

1) geneesmiddelen waarvoor officiële leverings- of gebruiksbeperkingen gelden, zoals :

— beperkingen die voortvloeien uit het feit dat het geneesmiddel een substantie bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling is verleend, welke volgens het Enkelvoudig Verdrag inzake verdovende middelen, opgemaakt te New York op 30 maart 1961 en goedgekeurd bij de wet van 20 augustus 1969 als verdovend middel is geklasseerd of volgens het Verdrag inzake psychotrope stoffen en de Bijlagen, opgemaakt te Wenen op 21 februari 1971 en goedgekeurd bij de wet van 25 juni 1992 als psychotrope stof is geklasseerd, of een substantie bevat, in een dosis waarvoor geen vrijstelling werd verleend, die conform bovenvermelde Verdragen als dusdanig is geklasseerd in het koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies of in het koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies;

— beperkingen die voortvloeien uit het Gemeenschapsrecht;

2) geneesmiddelen ten behoeve van dieren die voor de productie van levensmiddelen bestemd zijn.

De Minister kan echter vrijstellingen van deze eis voorzien op basis van criteria die volgens de procedure van artikel 89, 2), van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG worden vastgesteld;

3) geneesmiddelen ten aanzien waarvan de dierenarts bijzondere voorzorgsmaatregelen dient te nemen teneinde elk onnodig risico te vermijden voor :

- de diersoort die de doelgroep vormt,
- de gene die de geneesmiddelen aan het dier toedient,
- het milieu;

**Art. 184.** Le Ministre ou son délégué peut accorder une dérogation à l'article 183, pour les petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues à l'article 183, conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Dans ce cas, les conditionnements primaires doivent porter au minimum les informations prévues au premier, troisième, quatrième, sixième, dixième et douzième tirets de l'article 183.

**Art. 185.** Pour les médicaments qui ont obtenu une AMM en vertu du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné, le Ministre ou son délégué peut autoriser ou exiger que l'emballage extérieur comporte des informations supplémentaires en ce qui concerne la distribution, la détention, la vente ou les mesures de précaution éventuelles, à condition que ces informations ne soient pas contraires au droit communautaire ou aux termes de l'AMM, qu'elles n'aient aucun caractère promotionnel et qu'elles soient conformes aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 186.** Outre les mentions visées à l'article 188, doivent également figurer les informations suivantes dans les cas où elles s'appliquent :

- l'indication du statut légal de fourniture au responsable des animaux, conformément à l'article 188 du présent arrêté;
- l'identification et l'authenticité, conformément à la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, psychotropes, désinfectantes ou antiseptiques et des substances pouvant servir à la fabrication illicite de substances stupéfiantes et psychotropes, et à ses arrêtés d'exécution.

**Art. 187.** Pour les médicaments qui ont obtenu une AMM en vertu du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné, les informations supplémentaires doivent figurer dans un encadré à liseré bleu de manière à être clairement séparées des informations visées à l'article 179 et à l'article 182, et ce conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

#### TITRE IV. — *Classification des médicaments*

**Art. 188.** Sans préjudice de règles communautaires ou nationales plus strictes concernant la fourniture de médicaments et visant à protéger la santé humaine et animale, une prescription d'un médecin vétérinaire est exigée pour la fourniture aux responsables des animaux des médicaments suivants :

1) les médicaments dont la fourniture ou l'utilisation est soumise à des restrictions officielles, telles que :

— des restrictions découlant du fait que le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant au sens de la Convention Unique sur les stupéfiants, faite à New York le 30 mars 1961 et approuvée par la loi du 20 août 1969 ou comme psychotrope au sens de la Convention sur les substances psychotropes et de ses Annexes, faites à Vienne le 21 février 1971 et approuvées par la loi du 25 juin 1992, ou contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme telle, conformément aux Traités susmentionnés, dans l'arrêté royal du 22 janvier 1998 réglementant certaines substances psychotropes et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique ou dans l'arrêté royal du 31 décembre 1930 réglementant les substances soporifiques et stupéfiantes et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique;

— des restrictions résultant du droit communautaire;

2) les médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires.

Toutefois, le Ministre peut prévoir des dérogations à cette exigence sur base de critères définis selon la procédure prévue à l'article 89, 2), de la Directive 2001/82/CE susmentionnée;

3) les médicaments pour lesquels le médecin vétérinaire doit prendre des précautions particulières afin d'éviter tout risque inutile pour :

- l'espèce cible,
- la personne qui administre les médicaments à l'animal,
- l'environnement;

4) geneesmiddelen die bestemd zijn voor behandelingen of voor pathologische processen waarvoor een nauwkeurige voorafgaande diagnose is vereist, of waarvan de toediening de diagnose of de therapie nadien kan bemoeilijken of beïnvloeden;

5) officinale geneesmiddelen, in de zin van artikel 6<sup>quater</sup>, § 3, 2), van de wet op de geneesmiddelen, bestemd voor dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd;

6) nieuwe geneesmiddelen die een actieve substantie bevatten waarvan het gebruik in geneesmiddelen sinds minder dan vijf jaar is toegestaan.

**Art. 189.** De geneesmiddelen kunnen worden onderworpen aan een VHB verleend onder bepaalde voorwaarden zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>bis</sup>, twaalfde lid, van de wet op de geneesmiddelen op basis van één van de gronden bedoeld in bijlage II bij dit besluit.

**Art. 190.** De geneesmiddelen kunnen worden onderworpen aan een VHB onderworpen aan de toepassing van een risicobeheerprogramma zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>bis</sup>, negende en tiende lid van de wet op de geneesmiddelen op basis van één van de gronden bedoeld in dat artikel.

#### TITEL V. — Geneesmiddelenbewaking

**Art. 191.** Het « Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik », ingesteld bij het FAGG, hierna BCGV genoemd, staat in voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, zoals bedoeld in artikel 12<sup>sexies</sup> van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 192.** De houder van een VHB wordt voortdurend en zonder onderbreking bijgestaan door een terzake gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon.

**Art. 193.** De voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon heeft zijn woonplaats in de Gemeenschap en is verantwoordelijk voor de volgende taken :

a) de totstandbrenging en het beheer van een systeem dat waarborgt dat gegevens over alle vermoedelijke bijwerkingen die aan het personeel van de onderneming die de houder van de VHB is en aan de artsenbezoekers worden gemeld, zodanig worden verzameld en geordend dat zij op ten minste één plaats in de Gemeenschap toegankelijk zijn;

b) de voorbereiding van de in artikel 197 genoemde verslagen voor het BCGV in de vorm die door de Minister wordt voorgeschreven, overeenkomstig de in artikel 199 bedoelde richtsnoeren;

c) ervoor te zorgen dat aan elk verzoek van het BCGV om verstrekking van voor de beoordeling van de aan een geneesmiddel verbonden baten en risico's benodigde aanvullende gegevens, snel en volledig wordt voldaan, met inbegrip van beschikbare gegevens over het afzetvolume van of het aantal voorschriften voor het betrokken geneesmiddel;

d) de verstrekking aan het BCGV van alle andere informatie die relevant is voor de beoordeling van de baten en risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van relevante informatie over veiligheidsonderzoek na vergunning.

**Art. 194.** De voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon dient te zijn ingeschreven op een lijst die is opgesteld en die wordt bijgehouden door de Minister of zijn afgevaardigde.

De aanvraag tot inschrijving op de lijst van de verantwoordelijken inzake geneesmiddelenbewaking wordt aan de Minister of zijn afgevaardigde gericht, vergezeld van de vereiste bewijsstukken.

De lijst van de gedurende het jaar ingeschreven personen en hun kwalificatie wordt elk jaar in het *Belgisch Staatsblad* bekendgemaakt.

De functie van verantwoordelijke inzake geneesmiddelenbewaking is onverenigbaar met deze van bestuurder van een farmaceutische onderneming.

**Art. 195.** Enkel de personen die houder zijn van het wettelijk diploma van hetzij apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, hetzij dierenarts of master in de diergeneeskunde, die behaald werden overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen erkend worden als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking.

Zij dienen het bewijs te leveren een ervaring van minimum één jaar te bezitten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking door het voorleggen van een getuigschrift met de beschrijving van de vervulde taken.

4) les médicaments destinés à des traitements ou à des processus pathologiques qui requièrent un diagnostic préalable précis ou dont l'utilisation peut provoquer des effets de nature à rendre difficiles le diagnostic ou l'action thérapeutique ultérieurs ou à interférer avec eux;

5) les préparations officinales au sens de l'article 6<sup>quater</sup>, § 3, 2), de la loi sur les médicaments, destinées aux animaux producteurs de denrées alimentaires;

6) les nouveaux médicaments contenant une substance active dont l'utilisation dans les médicaments est autorisée depuis moins de cinq ans.

**Art. 189.** Les médicaments peuvent être soumis à une AMM octroyée sous certaines conditions telle que visée à l'article 6, § 1<sup>er bis</sup>, alinéa 12, de la loi sur les médicaments sur base d'une des raisons visées à l'annexe II du présent arrêté.

**Art. 190.** L'octroi d'une AMM à un médicament peut être soumis à la mise en place d'un programme de gestion des risques tel que prévu l'article 6, § 1<sup>er bis</sup>, alinéa 9 et 10, de la loi sur les médicaments, sur base d'une des raisons visées dans cet article.

#### TITRE V. — Pharmacovigilance

**Art. 191.** Le « Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage vétérinaire », institué auprès de l'AFMPS, ci-après dénommé CBPV, est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, ainsi que le prévoit l'article 12<sup>sexies</sup> de la loi sur les médicaments.

**Art. 192.** Le titulaire de l'AMM doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance.

**Art. 193.** Cette personne responsable en matière de pharmacovigilance doit résider dans la Communauté et est responsable des tâches suivantes :

a) l'établissement et la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de l'entreprise titulaire de l'AMM et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au moins dans un endroit précis dans la Communauté;

b) la préparation pour le CBPV des rapports visés à l'article 197, dans la forme exigée par le Ministre, conformément aux lignes directrices visées à l'article 199;

c) garantir que toute demande provenant du CBPV visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, trouve une réponse complète et rapide, y compris, en ce qui concerne le volume de vente ou le nombre de prescriptions pour le médicament concerné, si ces données sont disponibles;

d) fournir au CBPV toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation.

**Art. 194.** La personne responsable en matière de pharmacovigilance doit être inscrite sur une liste dressée et tenue à jour par le Ministre ou son délégué.

La demande d'inscription sur la liste des responsables en matière de pharmacovigilance, accompagnée des justificatifs requis, doit être adressée au Ministre ou à son délégué.

La liste des personnes inscrites pendant l'année et de leur qualification est publiée chaque année au *Moniteur belge*.

La fonction de responsable en matière de pharmacovigilance est incompatible avec celle d'administrateur d'une entreprise pharmaceutique.

**Art. 195.** Seuls les porteurs du diplôme légal, soit de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, soit de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et au programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent être agréés comme responsables en matière de pharmacovigilance.

Ils doivent justifier une expérience d'au moins un an dans le domaine de la pharmacovigilance par la présentation d'une attestation descriptive des tâches accomplies.

Het getuigschrift wordt afgeleverd door de persoon of de instelling bij wie deze ervaring wordt opgedaan. De juistheid van dit getuigschrift kan door personeelsleden van het FAGG nagegaan worden.

De onderdanen van een andere Staat die houder zijn van een gelijkwaardig diploma en die voldoen aan de vereisten bedoeld in de vorige leden kunnen eveneens worden erkend.

**Art. 196.** § 1. De houder van de VHB is verplicht van alle vermoedelijke bijwerkingen die zich in de Gemeenschap of in een derde land voordoen, gedetailleerde verslagen te bewaren.

Behalve in uitzonderlijke omstandigheden worden deze bijwerkingen elektronisch meegedeeld in de vorm van een verslag overeenkomstig de in artikel 199 bedoelde richtsnoeren.

§ 2. De houder van de VHB is verplicht alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens waarvan hij in kennis wordt gesteld, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie te melden aan het BCGV indien het voorval zich in België heeft voorgedaan.

§ 3. De houder van de VHB is verplicht alle andere vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij daarvan op de hoogte is, te registreren en deze onmiddellijk en uiterlijk binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie te melden aan het BCGV indien het voorval zich in België heeft voorgedaan.

§ 4. De houder van de VHB draagt er zorg voor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen, alle vermoedelijke bijwerkingen bij de mens en elke vermoedelijke overdracht via een geneesmiddel van infectieuze stoffen die zich op het grondgebied van een derde land voordoen onmiddellijk en in elk geval binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie, worden gemeld overeenkomstig de in artikel 199 bedoelde richtsnoeren, zodat het Europees Bureau en het BCGV indien het geneesmiddel in België vergund is, over de informatie beschikken.

§ 5. In afwijking van de §§ 2, 3 en 4 zorgt de houder van de VHB, wanneer het gaat om geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 159 en 166 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel zijn gevolgd of om geneesmiddelen waarvoor de procedures van artikel 167 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel zijn gevolgd, er bovendien voor dat elk vermoeden van ernstige bijwerkingen in de Gemeenschap op zodanige wijze wordt gemeld dat de informatie toegankelijk is voor de referentielidstaat of een bevoegde autoriteit die als referentielidstaat optreedt. Indien de Belgische Staat opgetreden heeft als referentielidstaat is het BCGV verantwoordelijk voor de analyse van en de opvolging van dergelijke bijwerkingen.

**Art. 197.** § 1. Tenzij als voorwaarde voor de verlening van de VHB of nadien in de in artikel 199 bedoelde richtsnoeren andere eisen zijn vastgesteld, worden meldingen van alle bijwerkingen in de vorm van een periodiek geactualiseerd veiligheidsverslag bij het BCGV ingediend, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst elke 6 maanden vanaf de VHB totdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht. Daarnaast dienen er ook periodieke geactualiseerde veiligheidsverslagen te worden overgelegd, hetzij onmiddellijk op verzoek, hetzij op zijn minst om de 6 maanden tijdens de eerste 2 jaar nadat het geneesmiddel voor het eerst in de handel is gebracht en eenmaal per jaar tijdens de daaropvolgende 2 jaren. Daarna dienen deze verslagen om de 3 jaar dan wel onmiddellijk op verzoek te worden overgelegd. In het periodieke geactualiseerde veiligheidsverslag wordt een wetenschappelijke afweging van voordelen en risico's van het geneesmiddel opgenomen.

§ 2. Na de verlening van de VHB, kan de houder ervan overeenkomstig de procedure bedoeld in Titel II, Hoofdstuk IV van dit Deel verzoeken de in § 1 bedoelde periodes te wijzigen.

**Art. 198.** Het BCGV geeft de meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich in België hebben voorgedaan overeenkomstig de in artikel 199 bedoelde richtsnoeren onmiddellijk en uiterlijk binnen de 15 dagen na de melding ter kennis van het Europees Bureau en de andere Lidstaten door inbrenging van deze gegevens in het Europees netwerk voor gegevensverwerking.

Dit Europees netwerk voor gegevensverwerking strekt ertoe de informatie over geneesmiddelenbewaking betreffende de in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen beschikbaar te maken aan alle bevoegde instanties voor geneesmiddelenbewaking in de Gemeenschap.

Het BCGV geeft de meldingen van vermoedelijke ernstige bijwerkingen en bijwerkingen bij de mens die zich in België hebben voorgedaan onmiddellijk binnen de 15 dagen na de melding ter kennis van de houder van de VHB.

L'attestation est délivrée par la personne ou l'établissement auprès desquels cette expérience a été acquise. Les membres du personnel de l'AFMPS peuvent vérifier l'exactitude de cette attestation.

Les ressortissants d'un autre Etat qui sont titulaires d'un diplôme équivalent et qui satisfont aux exigences visées aux alinéas précédents peuvent également être agréés.

**Art. 196.** § 1<sup>er</sup>. Le titulaire de l'AMM est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Sauf en cas de circonstances exceptionnelles, ces effets sont communiqués sous forme d'un rapport par voie électronique, conformément aux lignes directrices visées à l'article 199.

§ 2. Le titulaire de l'AMM est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave et d'effet indésirable sur l'être humain ayant été portée à son attention et de la notifier immédiatement au CBPV si l'incident s'est produit en Belgique, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 3. Le titulaire de l'AMM est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables sur l'être humain dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier immédiatement au CBPV si l'incident s'est produit en Belgique, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 4. Le titulaire de l'AMM veille à ce que toute présomption d'effet indésirable grave et inattendu, toute présomption d'effet indésirable sur l'être humain ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament survenant sur le territoire d'un pays tiers soient immédiatement notifiées conformément aux lignes directrices visées à l'article 199, de sorte que l'Agence européenne et le CBPV si le médicament est autorisé en Belgique en soient informés, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

§ 5. Par dérogation aux §§ 2, 3 et 4, dans le cas des médicaments qui ont bénéficié des procédures prévues aux articles 159 et 166 du Chapitre III, Titre II de la présente Partie, ou ayant fait l'objet des procédures prévues à l'article 167 du Chapitre III, Titre II de la présente Partie, le titulaire de l'AMM veille également à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu dans la Communauté soit communiquée d'une manière telle que l'Etat membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'Etat membre de référence puisse en avoir connaissance. Si l'Etat belge a agi comme Etat membre de référence, le CBPV assume la responsabilité de l'analyse et du suivi de tels effets indésirables.

**Art. 197.** § 1<sup>er</sup>. A moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions d'octroi de l'AMM ou par la suite conformément aux lignes directrices visées à l'article 199, les notifications de tout effet indésirable sont soumises au CBPV sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou au moins tous les 6 mois depuis l'AMM jusqu'à la mise sur le marché. Des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont également soumis immédiatement sur demande ou au moins tous les 6 mois au cours des 2 premières années suivant la première mise sur le marché, et annuellement les 2 années suivantes. Ensuite, ces rapports sont soumis tous les 3 ans ou immédiatement sur demande. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament.

§ 2. Après l'octroi d'une AMM, le titulaire de celle-ci peut demander une modification de la périodicité visée au § 1<sup>er</sup> conformément à la procédure visée au Titre II, Chapitre IV de la présente Partie.

**Art. 198.** Le CBPV communique les notifications d'effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables sur l'être humain survenus en Belgique conformément aux lignes directrices visées à l'article 199, immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant leur notification à l'Agence européenne et aux autres Etats membres, en introduisant ces données dans le réseau informatique européen.

Ce réseau informatique européen vise à mettre à la disposition de toutes les autorités compétentes en matière de pharmacovigilance dans la Communauté, les informations sur la pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté.

Le CBPV communique les notifications d'effets indésirables graves présumés et d'effets indésirables sur l'être humain survenus en Belgique, immédiatement et au plus tard dans les 15 jours suivant leur notification au titulaire de l'AMM.



**Art. 199.** De verzameling, de verifiëring, de presentatie en de periodiciteit van de verslagen over bijwerkingen, alsook de elektronische uitwisseling van informatie inzake geneesmiddelenbewaking gebeurt overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie alsook overeenkomstig Bijlage III van dit besluit.

De houders van een VHB gebruiken, overeenkomstig deze richtsnoeren, de internationaal overeengekomen medische terminologie voor het overmaken van de verslagen over bijwerkingen.

Voor de interpretatie van de in artikel 1, § 1, 10), 12), 13), 15) en 16), van de wet op de geneesmiddelen alsook de in artikel 142, 4) en 5), van Hoofdstuk II, Titel I van dit Deel gegeven definities dient rekening gehouden te worden met deze richtsnoeren.

**Art. 200.** § 1. Indien de Minister of zijn afgevaardigde op grond van de beoordeling van gegevens over geneesmiddelenbewaking van oordeel is dat de VHB dient te worden geschorst, ingetrokken of gewijzigd teneinde de indicaties of de beschikbaarheid te beperken, een contra-indicatie toe te voegen of een nieuwe voorzorgsmaatregel toe te voegen, stelt hij het Europees Bureau, de andere Lidstaten en de houder van de VHB hiervan onmiddellijk in kennis.

Indien een dringende maatregel noodzakelijk is ter bescherming van de volksgezondheid, kan de Minister of zijn afgevaardigde de VHB van een geneesmiddel schorsen, mits het Europees Bureau, de Europese Commissie en de andere Lidstaten daarvan uiterlijk op de volgende werkdag in kennis worden gesteld.

De Minister of zijn afgevaardigde past de bepalingen van artikel 167 van Hoofdstuk III, Titel II van dit Deel toe indien de Europese Commissie een Beschikking neemt omtrent de maatregelen die moeten genomen worden in alle Lidstaten waar het geneesmiddel in de handel wordt gebracht.

§ 2. Indien blijkt dat de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking niet of niet langer voldoet aan de verplichtingen hem opgelegd in dit Hoofdstuk kan de Minister of zijn afgevaardigde zijn inschrijving op de lijst bedoeld in artikel 194 schorsen of schrappen. De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking, die over een termijn van 15 dagen beschikt om de Minister of zijn afgevaardigde zijn argumenten voor te leggen die hij kan laten gelden of om een verzoek in te dienen om te worden gehoord. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief na het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing binnen de maand na het voorleggen van de argumenten of nadat de verantwoordelijke persoon inzake geneesmiddelenbewaking gehoord werd en deelt hem zijn beslissing mee.

## TITEL VI. — Vervaardiging en invoer

### HOOFDSTUK I. — Vergunning voor vervaardiging, invoer en uitvoer

**Art. 201.** Ter verkrijging van de vergunning bedoeld in artikel 12bis, § 1, eerste en vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen moet de aanvrager tenminste aan de volgende eisen voldoen :

1) nauwkeurig de te vervaardigen of in te voeren geneesmiddelen en farmaceutische vormen alsmede de plaats van vervaardiging daarvan en/of van de controles daarop weergeven. De aard van de verrichtingen dient gespecificeerd te worden;

2) voor de vervaardiging of de invoer ervan beschikken over lokalen, technische uitrusting en controlemogelijkheden, die geschikt en voldoende zijn zowel ten aanzien van de vervaardiging en de controle als met betrekking tot de bewaring van de geneesmiddelen evenals over alle andere middelen nodig om de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, opgenomen in bijlage IV van dit besluit, toe te passen, zulks met inachtneming van artikel 152 van Hoofdstuk II, Titel II van dit Deel;

3) beschikken over tenminste één bevoegd persoon als bedoeld in artikel 211 die deskundig is voor wat betreft de categorie geneesmiddelen die hij vervaardigt of invoert.

De aanvraag dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde en moet de ter staving dienende inlichtingen inzake de vereisten bedoeld in dit artikel omvatten en gepresenteerd zijn op de door het FAGG opgestelde formulieren.

**Art. 199.** La collecte, la vérification, la présentation et la périodicité des rapports sur les effets indésirables, ainsi que l'échange électronique d'informations sur la pharmacovigilance, doivent être conformes aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible, ainsi qu'à l'annexe III du présent arrêté.

En accord avec ces lignes directrices, les titulaires d'une AMM utilisent la terminologie médicale acceptée à l'échelle internationale pour la transmission des rapports sur les effets indésirables.

Il faut également se référer à ces lignes directrices pour l'interprétation des définitions figurant à l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, 10), 12), 13), 15) et 16), de la loi sur les médicaments ainsi qu'à l'article 142, 4) et 5), du Chapitre II, Titre I<sup>er</sup> de la présente Partie.

**Art. 200.** § 1<sup>er</sup>. Si, à la suite de l'évaluation de données de pharmacovigilance, le Ministre ou son délégué considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'AMM pour réduire les indications ou la disponibilité, modifier la posologie, ajouter une contre-indication ou une nouvelle mesure préventive, il en informe immédiatement l'Agence européenne, les autres Etats membres et le titulaire de l'AMM.

Lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, le Ministre ou son délégué peut suspendre l'AMM d'un médicament, à condition que l'Agence européenne, la Commission européenne et les autres Etats membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

Le Ministre ou son délégué applique les dispositions de l'article 167 du Chapitre III, Titre II de la présente Partie si la Commission européenne prend une Décision relative aux mesures qui doivent être prises dans tous les Etats membres où le médicament est mis sur le marché.

§ 2. S'il apparaît que la personne responsable en matière de pharmacovigilance ne répond pas ou plus aux obligations lui imposées dans le présent Chapitre, le Ministre ou son délégué peut suspendre ou radier son inscription sur la liste visée à l'article 194. Le Ministre ou son délégué communique son intention de suspension ou de radiation à la personne responsable en matière de pharmacovigilance qui dispose d'un délai de 15 jours pour soumettre au Ministre ou son délégué les arguments qu'il peut faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision dans le mois du dépôt des arguments ou après que la personne responsable en matière de pharmacovigilance a été entendue, et lui communique sa décision.

## TITRE VI. — Fabrication et importation

### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Autorisation de fabrication, d'importation et d'exportation

**Art. 201.** Pour obtenir l'autorisation visée à l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup> et 5, de la loi sur les médicaments, le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes :

1) spécifier les médicaments et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle. La nature des opérations doit être spécifiée;

2) disposer, pour leur fabrication ou leur importation, des locaux, de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants, tant au point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des médicaments, ainsi que de tous les autres moyens nécessaires pour appliquer les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments figurant à l'annexe IV du présent arrêté, dans le respect des dispositions de l'article 152 du Chapitre II, Titre II de la présente Partie;

3) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 211 qui est compétente en ce qui concerne la catégorie des médicaments qu'il fabrique ou importe.

La demande doit être adressée au Ministre ou à son délégué sur les formulaires établis par l'AFMPS et doit comprendre les renseignements justificatifs concernant les exigences visées au présent article.

**Art. 202.** Indien de aanvraag tot vergunning de vervaardiging van geneesmiddelen betreft die radioisotopen bevatten, moet bij de aanvraag eveneens een afschrift gevoegd worden van de vergunning verkregen in toepassing van artikel 5 van het koninklijk besluit van 20 juli 2001 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking, van de werknemers en het leefmilieu tegen het gevaar van de ioniserende stralingen. Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 211 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001.

Indien de aanvraag tot vergunning de invoer van geneesmiddelen behandeld met ioniserende stralingen betreft, moet bij de aanvraag eveneens een afschrift gevoegd worden van de goedkeuring van de bestralingsinstallaties, verleend door de bevoegde instantie van het land waar deze behandeling plaatsvindt.

**Art. 203.** De Minister of zijn afgevaardigde stelt de aanvrager binnen een termijn van 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag in kennis van zijn beslissing. De persoon bedoeld in artikel 209, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvang van deze termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig de artikelen 201 en 202.

**Art. 204.** In geval van een aanvraag tot wijziging van één van de in artikel 201, eerste lid, 1) en 2), of de in artikel 202 bedoelde elementen door de houder van de vergunning, stelt de Minister of zijn afgevaardigde de aanvrager binnen een termijn van 30 dagen na de indiening van een geldige aanvraag in kennis van zijn beslissing. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot 90 dagen worden verlengd. De persoon bedoeld in artikel 209, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvang van de toepasselijke termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig de artikelen 201 en 202. Indien toepassing wordt gemaakt van de verlenging van de termijn tot 90 dagen worden de redenen daartoe meegegeeld.

**Art. 205.** De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschafte over de krachtens de artikelen 201 en 202 verschafte inlichtingen alsmede over de in artikel 211 bedoelde bevoegde persoon; wanneer de Minister of zijn afgevaardigde van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in de artikelen 203 en 204 genoemde termijnen opgeschort totdat de gevraagde nadere inlichtingen verstrekt worden.

**Art. 206.** De houder van de vergunning voor de vervaardiging is ten minste verplicht :

- 1) over gekwalificeerd personeel te beschikken;
- 2) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan andere vergunninghouders, aan vergunninghouders bedoeld in artikel 12<sup>ter</sup> van de wet op de geneesmiddelen of aan, in het geval van gemedicineerde voormengsels, erkende fabrikanten van gemedicineerde diervoeders zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 16 januari 2006 tot vaststelling van de nadere regels van de erkenningen, toelatingen en voorafgaande registraties afgeleverd door het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen; indien de geneesmiddelen (met inbegrip van gemedicineerde voormengsels) bestemd zijn voor een andere Lidstaat, de verbintenis aan te gaan 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;
- 3) indien beroep wordt gedaan op de bepalingen van artikel 222, § 1, eerste lid, de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen die in de handel gebracht worden te leveren aan de houders van een vergunning voor de groothandel die belast zijn met verplichtingen inzake openbare dienstverlening zoals voorzien in artikel 226 van Hoofdstuk II, Titel VII van dit Deel, hierna groothandelaars — verdelers genoemd, op zodanige wijze dat deze in staat zijn om aan hun verplichtingen bedoeld in artikel 12<sup>quinquies</sup> van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 101 van Hoofdstuk II, Titel VII van dit Deel te voldoen. Deze verplichting geldt niet indien de geneesmiddelen vervaardigd worden op basis van een uitbestedingscontract;
- 4) de Minister of zijn afgevaardigde minstens 15 dagen voorafgaand aan elke wijziging die hij in één der krachtens de artikelen 201 en 202 ingediende inlichtingen wenst aan te brengen daarvan in kennis te stellen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 211 bedoelde bevoegde persoon de Minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen;
- 5) de verbintenis aangaan de in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen ten allen tijde toegang te verlenen tot zijn lokalen;

**Art. 202.** Lorsque la demande d'autorisation de fabrication concerne des médicaments contenant des radio-isotopes, une copie de l'autorisation obtenue en application de l'article 5 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 portant règlement général de la protection de la population, des travailleurs et de l'environnement contre le danger des rayonnements ionisants, doit être jointe à la demande. En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 211 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné.

Si la demande d'autorisation d'importation concerne des médicaments traités par des radiations ionisantes, une copie de l'agrément des installations d'irradiation octroyé par l'autorité compétente du pays où a eu lieu ce traitement doit être jointe à la demande.

**Art. 203.** Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 90 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. La personne visée à l'article 209, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle ce délai prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu des articles 201 et 202.

**Art. 204.** En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 201, premier alinéa, points 1) et 2), ou à l'article 202, le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 30 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé jusqu'à 90 jours. La personne visée à l'article 209, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle le délai applicable prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu des articles 201 et 202. S'il est fait application de la prolongation du délai jusqu'à 90 jours, les raisons en sont communiquées.

**Art. 205.** Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application des articles 201 et 202, ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 211; lorsque le Ministre ou son délégué se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 203 et 204 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises soient fournies.

**Art. 206.** Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu au moins :

- 1) de disposer du personnel qualifié;
- 2) de s'engager à ne livrer les médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation, à des titulaires d'autorisation visés à l'article 12<sup>ter</sup> de la loi sur les médicaments ou, dans le cas des prémélanges médicamenteux, à des fabricants d'aliments médicamenteux autorisés tels que visés dans l'arrêté royal du 16 janvier 2006 fixant les modalités des agréments, des autorisations et des enregistrements préalables délivrés par l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire; lorsque les médicaments (y compris les prémélanges médicamenteux) sont destinés à un autre Etat membre, de s'engager 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;
- 3) lorsqu'il est fait appel aux dispositions de l'article 222, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, de s'engager à livrer les médicaments qui sont mis sur le marché aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros chargées d'obligations de service public tels que visés à l'article 226 du Chapitre II, Titre VII de la présente Partie, ci-après dénommés grossistes-répartiteurs, de manière à ce que ceux-ci puissent satisfaire à leurs obligations visées à l'article 12<sup>quinquies</sup> de la loi sur les médicaments et à l'article 101 du Chapitre II, Titre VII de la présente Partie. Cette obligation ne vaut pas lorsque les médicaments sont fabriqués en vertu d'un contrat de sous-traitance;
- 4) d'informer le Ministre ou son délégué au moins 15 jours avant toute modification qu'il désire apporter à l'un des renseignements fournis en vertu des articles 201 et 202; toutefois, le Ministre ou son délégué est informé sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 211;
- 5) de s'engager à rendre ses locaux, en tout temps, accessibles aux personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments;

6) de in artikel 211 bedoelde bevoegde persoon in staat te stellen zijn taak te vervullen, onder meer door alle noodzakelijke middelen te zijner beschikking te stellen;

7) de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van geneesmiddelen na te leven en dientengevolge als actieve substanties uitsluitend grondstoffen te gebruiken die vervaardigd zijn overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van grondstoffen als bedoeld in bijlage IV bij dit besluit;

8) een gedagtekend dossier bij te houden dat de inlichtingen met betrekking tot de inachtnaam van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de vervaardiging van geneesmiddelen omvat dat ter beschikking gehouden wordt van het FAGG. Bij iedere belangrijke wijziging wordt dit dossier bijgewerkt en wordt tenminste eenmaal per jaar vervolledigd;

9) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts in de handel te brengen voor zover de controles als bedoeld in artikel 213 bevestigd zijn door de bevoegde persoon bedoeld in artikel 211 of voor zover de geneesmiddelen ingeval van vrijstelling van controle vergezeld zijn van de nodige bewijsstukken als bedoeld in artikel 213;

10) een telefoon- en faxnummer ter beschikking te stellen van het FAGG waarop de vergunninghouder, voor dringende gevallen, permanent contacteerbaar is;

11) de voor uitvoer bestemde geneesmiddelen die niet in België in de handel worden gebracht, afzonderlijk te bewaren;

12) een documentatie te bewaren die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen mag worden bijgehouden, waarin voor elke inkomende en uitgaande transactie, ongeacht of zij al dan niet tegen betaling wordt verricht, tenminste de volgende gegevens zijn opgenomen :

- datum,
- naam van het geneesmiddel,
- geleverde hoeveelheid,
- naam en adres van de ontvanger,
- partijnummer.

Deze documentatie moet gedurende tenminste drie jaar voor inspectie door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen toegankelijk zijn.

**Art. 207.** Voor de toepassing van artikel 12*bis* van de wet op de geneesmiddelen alsook van de bepalingen van deze Titel van dit Deel wordt onder vervaardiging van als grondstoffen gebruikte actieve substanties verstaan de volledige of gedeeltelijke vervaardiging, dan wel de invoer van een actieve substantie die als grondstof, zoals gedefinieerd in bijlage II bij dit besluit, deel I, rubriek C, wordt gebruikt, alsmede de verschillende procédés met betrekking tot de verdeling, de verpakking of presentatie voorafgaande aan de opname in een geneesmiddel, met inbegrip van het opnieuw verpakken en opnieuw etiketteren, zoals dit gebeurt door een groothandelaar in grondstoffen.

**Art. 208.** Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moeten de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » in acht genomen worden, zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen als voor actieve substanties die als grondstof worden gebruikt.

**Art. 209.** Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12*bis*, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 201 en 202 alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12*bis*, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 208 wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experts te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde. Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels wordt dit onderzoek gezamenlijk verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie, hierna CODA genoemd. Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

6) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 211 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires;

7) de respecter les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments et de n'utiliser comme matières premières que des substances actives fabriquées conformément aux lignes directrices détaillées relatives aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières telles que visées à l'annexe IV du présent arrêté;

8) d'établir un dossier daté qui reprend les informations relatives au respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et qui est tenu à la disposition de l'AFMPS. Ce dossier doit être mis à jour lors de chaque changement important et doit être complété au moins une fois par an;

9) de s'engager à ne mettre les médicaments sur le marché que pour autant que les contrôles visés à l'article 213 soient attestés par la personne qualifiée visée à l'article 211 ou que pour autant que les médicaments soient accompagnés, en cas d'exemption de contrôle, des justificatifs appropriés visés à l'article 213;

10) de mettre à la disposition de l'AFMPS, pour les cas d'urgence, un numéro de téléphone et un numéro de fax auxquels le titulaire d'autorisation est joignable en permanence;

11) de conserver séparément les médicaments destinés à l'exportation qui ne sont pas mis sur le marché en Belgique;

12) de conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme des factures d'achats-ventes, soit sous forme informatisée, comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie, qu'elle fasse ou non l'objet d'un paiement, au moins les renseignements suivants :

- la date;
- le nom du médicament;
- la quantité fournie;
- les nom et adresse du destinataire;
- le numéro du lot.

Cette documentation doit être accessible pendant au moins trois ans pour inspection par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

**Art. 207.** Aux fins de l'application de l'article 12*bis* de la loi sur les médicaments, ainsi que des dispositions du présent Titre de la présente Partie, la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières comprend la fabrication complète ou partielle et l'importation d'une substance active utilisée comme matière première, telle que définie à l'annexe II du présent arrêté, partie I, Section C, ainsi que les divers procédés de division, de conditionnement ou de présentation préalables à son incorporation dans un médicament, y compris le reconditionnement ou le réétiquetage, qui sont effectués par un distributeur de matières premières.

**Art. 208.** Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments repris à l'annexe IV du présent arrêté, il y a lieu de se référer aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible, aussi bien en ce qui concerne les médicaments que les substances actives utilisées comme matières premières.

**Art. 209.** L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12*bis*, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrites aux articles 201 et 202, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visées à l'article 12*bis*, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 208 est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la même loi. Ces personnes peuvent se faire accompagner d'experts désignés à cet effet par le Ministre ou son délégué. Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête est effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel du Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques, ci-après dénommé CERVA, désignés à cette fin par le Ministre ou par son délégué. Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.



De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

**Art. 210.** § 1. De Minister of zijn afgevaardigde deelt binnen de 90 dagen na de melding van de ontvangst van een geldige aanvraag tot vergunning zijn ontwerp van beslissing genomen op basis van dit verslag mee aan de aanvrager. Ingeval van een aanvraag tot wijziging van de vergunning zijn de termijnen bedoeld in artikel 204 van toepassing. Bij de beslissing wordt een kopie van het verslag gevoegd.

In geval de Minister of zijn afgevaardigde de intentie heeft de vergunning of de wijziging van de vergunning te weigeren, kan de aanvrager verzoeken het dossier voor te leggen aan de Commissie van Advies, bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van Deel I. Dit verzoek moet ingediend worden binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager.

§ 2. Indien bij onderzoek blijkt dat de vergunninghouder niet langer voldoet aan de verplichtingen van deze Titel van dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van het verslag opgesteld overeenkomstig artikel 209 de vergunning schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de vergunninghouder. Op verzoek van de vergunninghouder in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing door de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

§ 3. Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of vergunninghouder kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van het advies van de Commissie van Advies tijdelijke afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in deze Titel van dit Deel voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Deze afwijkingen worden toegestaan voor een periode van één jaar en zijn hernieuwbaar met een periode van twee jaar.

#### HOOFDSTUK II. — *De bevoegde persoon*

**Art. 211.** § 1. De bevoegde persoon dient te zijn ingeschreven op een lijst die is opgesteld en die wordt bijgehouden door de Minister of zijn afgevaardigde.

De lijst van de gedurende het jaar ingeschreven bevoegde personen, hun erkenningsnummer en hun kwalificatie wordt jaarlijks bekendgemaakt in het *Belgisch Staatsblad*.

De aanvraag tot inschrijving op de lijst van bevoegde personen wordt aan de Minister of zijn afgevaardigde gericht, vergezeld van de vereiste bewijsstukken.

§ 2. Enkel de personen die houder zijn van het wettelijk diploma van industrie-apotheker of master in de industriële farmacie, behaald overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of die er wettelijk zijn van vrijgesteld, kunnen eveneens erkend worden als bevoegd persoon indien zij het bewijs leveren theoretisch en praktisch onderricht gevolgd te hebben op academisch niveau in ten minste de volgende basisvakken :

- experimentele natuurkunde;
- algemene en anorganische scheikunde;
- organische scheikunde;
- analytische scheikunde;

Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

Un rapport incluant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique ce rapport au Ministre ou à son délégué.

**Art. 210.** § 1<sup>er</sup>. Le Ministre ou son délégué communique au demandeur son projet de décision prise sur base de ce rapport dans les 90 jours suivant la communication de la réception d'une demande d'autorisation recevable. En cas de demande de modification de l'autorisation, les délais visés à l'article 204 s'appliquent. Une copie du rapport est jointe à la décision.

Si le Ministre ou son délégué a l'intention de refuser l'autorisation ou la modification de l'autorisation, le demandeur peut demander que le dossier soit soumis à l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la 1<sup>ère</sup> Partie. Cette requête doit être introduite dans les quinze jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend sa décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 2. Si, lors d'une enquête, il apparaît que le titulaire de l'autorisation ne répond plus aux obligations du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base du rapport établi conformément à l'article 209, suspendre ou radier cette autorisation. Il informe le titulaire de l'autorisation de son intention de suspension ou radiation. A la requête du titulaire de l'autorisation introduite dans les 15 jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 3. Sur demande motivée du demandeur ou du titulaire de l'autorisation, le Ministre ou son délégué peut accorder, sur base de l'avis de la Commission consultative, des exemptions temporaires aux obligations visées par le présent Titre de la présente Partie, pour autant que ce soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations sont accordées pour une durée d'un an et sont renouvelables par période de deux ans.

#### CHAPITRE II. — *La personne qualifiée*

**Art. 211.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée doit être inscrite sur une liste fixée et tenue à jour par le Ministre ou par son délégué.

La liste des personnes qualifiées inscrites pendant l'année, leur numéro d'agrément et leur qualification est publiée chaque année dans le *Moniteur belge*.

La demande d'inscription sur la liste des personnes qualifiées, accompagnée des documents justificatifs requis, doit être adressée au Ministre ou à son délégué.

§ 2. Seuls les porteurs du diplôme légal de pharmacien d'industrie ou master en pharmacie d'industrie, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent être agréés comme personne qualifiée.

Les porteurs du diplôme légal de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, de médecin ou de master en médecine, de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire, de chimiste ou de master en sciences chimiques, de biologiste ou de master en sciences biologiques, de bio-médecin ou de master en sciences biomédicales, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou les personnes qui en sont légalement dispensées, peuvent également être agréés comme personne qualifiée à condition qu'ils démontrent avoir suivi un enseignement théorique et pratique au niveau académique portant au moins sur les matières de base suivantes :

- physique expérimentale;
- chimie générale et inorganique;
- chimie organique;
- chimie analytique;

— farmaceutische scheikunde, met inbegrip van geneesmiddelenanalyse;

— algemene en toegepaste (medische) biochemie;

— fysiologie;

— microbiologie;

— farmacologie;

— farmaceutische technologie;

— toxicologie;

— farmacognosie (studie van de samenstelling en van de werking van de natuurlijke actieve substanties van plantaardige of dierlijke oorsprong).

Bovendien moeten de personen bedoeld in het tweede lid eveneens teneinde erkend te kunnen worden als bevoegd persoon het bewijs leveren theoretisch en praktisch onderricht gevolgd te hebben op academisch niveau in ten minste de volgende vakken van gevorderde kennis :

— gevorderde kennis van analyse van kwaliteitscontrole,

— gevorderde kennis van farmaceutische biotechnologie,

— gevorderde kennis van farmaceutische technologie met inbegrip van validatie en GMP-normen,

— specifieke kennis in verband met de wetgeving van toepassing op de farmaceutische industrie,

— gevorderde kennis van de voorwaarden inzake het verlenen van VHB's.

Het onderwijs in deze vakken dient zodanig te zijn gedoseerd dat de betrokkene de in artikel 213 genoemde werkzaamheden kan uitoefenen.

De onderdanen van een andere Staat die houder zijn van een gelijkwaardig diploma zoals omschreven in artikel 53 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG kunnen eveneens worden erkend op basis van de criteria omschreven in dit artikel.

§ 3. De aanvrager tot erkenning dient het bewijs te leveren een praktische ervaring van minstens twee jaar voltijds in één of meer ondernemingen in België verworven te hebben die houder is/zijn van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen. De ervaring verworven in een onderneming in een andere Lidstaat die houder is van een vergunning voor de vervaardiging van geneesmiddelen verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat kan eveneens in rekening worden gebracht.

Deze ervaring houdt de verrichting in van kwalitatieve analyse van geneesmiddelen, kwantitatieve analyse van de actieve substanties, alsmede proeven en controles tijdens de vervaardiging die noodzakelijk zijn om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen.

De duur van de praktische ervaring bedoeld in het eerste lid mag met één jaar worden vermindert wanneer de universitaire opleiding tenminste vijf jaar bestrijkt en met anderhalf jaar wanneer deze tenminste zes jaar vergt.

Deze praktische ervaring dient te worden geattesteerd door de bevoegde persoon, verantwoordelijk voor de stage-instelling waar de ervaring werd opgedaan.

§ 4. Indien de houder van de vergunning persoonlijk voldoet aan de in de §§ 2 en 3 gestelde eisen, mag hij zelf erkend worden om de functie van bevoegd persoon uit te oefenen.

**Art. 212.** § 1. De bevoegde persoon mag zijn diensten slechts verlenen aan één enkele vergunninghouder. De functie van bevoegd persoon is onverenigbaar met deze van persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren.

In uitzonderlijke omstandigheden kan de Minister of zijn afgevaardigde de bevoegde persoon echter toelaten zijn diensten te verlenen aan meerdere vergunninghouders. Hiertoe dient een gemotiveerde aanvraag ingediend te worden met opgave van de dienstregeling bij elke vergunninghouder.

Indien de voorwaarden die de erkenning hebben gerechtvaardigd, gewijzigd zijn, kan de erkenning ingetrokken worden.

Ingeval van weigering of intrekking, kan de betrokkene zijn opmerkingen aan de Minister of zijn afgevaardigde laten geworden. De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van Deel I.

— chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments;

— biochimie générale et appliquée (médicale);

— physiologie;

— microbiologie;

— pharmacologie;

— technologie pharmaceutique;

— toxicologie;

— pharmacognosie (étude de la composition et des effets des substances actives naturelles d'origine végétale ou animale).

En outre, les personnes visées à l'alinéa 2 doivent également démontrer, afin de pouvoir être reconnues comme personnes qualifiées, qu'elles ont suivi un enseignement théorique et pratique au niveau académique portant au moins sur les matières de connaissance approfondie suivantes :

— connaissance approfondie de l'analyse du contrôle de qualité;

— connaissance approfondie de la biotechnologie pharmaceutique;

— connaissance approfondie de la technologie pharmaceutique y compris la validation et les normes GMP;

— connaissance spécifique en relation avec la législation applicable à l'industrie pharmaceutique;

— connaissance approfondie des conditions d'octroi des AMM.

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 213.

Les ressortissants d'un autre Etat qui sont porteurs d'un diplôme équivalent tel que décrit à l'article 53 de la Directive 2001/82/CE susmentionnée, peuvent également être reconnus sur base des critères décrits dans cet article.

§ 3. Le demandeur d'agrément doit démontrer avoir acquis une expérience pratique d'au moins deux ans temps plein dans une ou plusieurs entreprises établies en Belgique qui sont titulaires d'une autorisation de fabrication de médicaments. L'expérience acquise dans une entreprise établie dans un autre Etat membre qui est titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments octroyée par l'autorité compétente de cet Etat membre peut également être prise en compte.

Cette expérience comprend l'exercice des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des substances actives, ainsi que d'essais et de vérifications en fabrication nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

La durée de l'expérience pratique visée à l'alinéa 1<sup>er</sup> peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins cinq ans, et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins six ans.

L'expérience pratique doit être attestée par la personne qualifiée, responsable de l'établissement de stage où l'expérience a été acquise.

§ 4. S'il répond personnellement aux conditions prévues aux §§ 2 et 3, le titulaire de l'autorisation peut être agréé pour assumer lui-même la fonction de personne qualifiée.

**Art. 212.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée ne peut prêter ses services qu'à un seul titulaire d'autorisation. La fonction de personne qualifiée est incompatible avec celle de personne habilitée à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables des animaux.

Dans certaines circonstances exceptionnelles, le Ministre ou son délégué peut autoriser la personne qualifiée à prêter ses services à plusieurs titulaires d'autorisation. A cette fin une demande motivée doit être introduite, incluant l'horaire des prestations auprès de chaque titulaire d'autorisation.

L'agrément peut être retiré si les conditions qui ont justifié l'octroi de cet agrément ont changé.

En cas de refus ou de retrait, l'intéressé peut adresser ses observations au Ministre ou à son délégué. Le Ministre ou son délégué prend sa décision sur base de l'avis de la Commission consultative visée à l'article 120, § 2, du Titre X de la Partie lière.

§ 2. De bevoegde persoon die afwezig of verhinderd is, kan door een ander bevoegd persoon vervangen worden. Het FAGG wordt bij een ter post aangetekend schrijven vooraf op de hoogte gesteld van de data van het begin en van het vermoedelijk einde van de vervanging. Dit schrijven wordt door de betrokken bevoegde personen ondertekend. De plaatsvervangende bevoegde persoon neemt de verantwoordelijkheden bedoeld in artikel 213 op zich.

§ 3. Indien bij onderzoek blijkt dat de bevoegde persoon niet of niet langer voldoet aan de verplichtingen hem opgelegd in dit Hoofdstuk van deze Titel van Dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van een verslag opgesteld overeenkomstig artikel 209 zijn inschrijving op de lijst van bevoegde personen bedoeld in artikel 211, § 1 schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de bevoegde persoon. Op verzoek van de bevoegde persoon in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van de mededeling door de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

**Art. 213.** § 1. De in artikel 211 bedoelde bevoegde persoon draagt er de verantwoordelijkheid voor dat :

— voor geneesmiddelen die in België vervaardigd zijn, iedere partij geneesmiddelen is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals bedoeld in bijlage IV bij dit besluit en met inachtneming van de eisen voor de VHB;

— voor geneesmiddelen uit derde landen, ook al zijn deze vervaardigd in de Europese Gemeenschap, iedere ingevoerde fabricagepartij een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van tenminste alle actieve substanties en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen te waarborgen met inachtneming van de eisen voor de VHB.

Indien de bevoegde persoon de controles bedoeld in het eerste lid niet kan uitvoeren, kan hij deze laten uitvoeren door een door de Minister of door een andere Lidstaat erkend laboratorium.

De aldus in een andere Lidstaat gecontroleerde partijen geneesmiddelen worden vrijgesteld van de bovenvermelde controles wanneer zij in België in de handel worden gebracht, voor zover zij vergezeld gaan van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen uitgaande van die Lidstaat.

§ 2. Voor uit een derde land ingevoerde geneesmiddelen is de bevoegde persoon, indien tussen de Europese Gemeenschap en het land van uitvoer passende afspraken zijn gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede fabricagepraktijken volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke in deze Titel van dit Deel worden vastgelegd en dat de in § 1, eerste lid, tweede streepje genoemde controles in het land van uitvoer zijn verricht, vrijgesteld van de verantwoordelijkheid voor het verrichten van deze controles. De partijen geneesmiddelen moeten vergezeld gaan van de door de bevoegde persoon ondertekende controleverslagen uitgaande van die Staat.

§ 3. De bevoegde persoon vermeldt in ieder geval in een daartoe bestemd register de bijzonderheden van de controlebewerkingen en — analyses die hij heeft verricht, alsmede de uitslagen ervan. Dit register kan in gecomputeriseerde vorm worden bijgehouden. Hij ondertekent zijn bevindingen.

De bevoegde persoon moet het bewijs kunnen leveren dat de analyses om de grondstoffen en de geneesmiddelen naar hun kwaliteit te onderzoeken, werkelijk zijn uitgevoerd. Daartoe houdt de bevoegde persoon monsters van de producten die hij conform verklaard heeft ter beschikking van het FAGG. Deze monsters moeten de analytische onderzoeken of andere vereiste controles mogelijk maken. Ze moeten worden verzegeld door de bevoegde persoon en door zijn handtekening gewaarmerkt. De monsters moeten bewaard worden gedurende de termijn voorzien in bijlage IV bij dit besluit.

Het register wordt bij iedere verrichting bijgehouden. De registers dienen tien jaar te rekenen vanaf de dag dat ze afgesloten zijn, bewaard te worden door de vergunninghouder. Bovendien houdt de vergunninghouder steeds een model van de conform verklaarde handtekening van de bevoegde persoon ter beschikking van het FAGG.

§ 2. Toute personne qualifiée, absente ou empêchée, peut être remplacée par une autre personne qualifiée. L'AFMPS est informée préalablement par lettre recommandée à la poste de la date du commencement et de la fin probable du remplacement. Cette lettre est signée par les personnes qualifiées concernées. Toute personne qualifiée remplaçante assume les responsabilités visées à l'article 213.

§ 3. Si, lors d'une enquête, il apparaît que la personne qualifiée ne répond pas ou plus aux obligations du présent Chapitre du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base d'un rapport établi conformément à l'article 209, suspendre ou radier son inscription à la liste des personnes qualifiées visée à l'article 211, § 1<sup>er</sup>. Il informe la personne qualifiée de son intention de suspension ou radiation. A la requête de la personne qualifiée introduite dans les 15 jours de la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué, le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision dans les 90 jours de la réception de la requête du demandeur sur base de l'avis de la Commission consultative.

**Art. 213.** § 1<sup>er</sup>. La personne qualifiée visée à l'article 211 a la responsabilité de veiller à ce que :

— dans le cas de médicaments fabriqués en Belgique, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments telles que visées à l'annexe IV du présent arrêté et dans le respect des exigences retenues pour l'AMM;

— dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, même si la fabrication a été effectuée dans la Communauté européenne, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'AMM.

Si la personne qualifiée ne peut pas effectuer les contrôles visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>, elle peut les faire effectuer par un laboratoire agréé par le Ministre ou par un autre Etat membre.

Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un autre Etat membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché en Belgique, pour autant qu'ils soient accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée issue de cet Etat membre.

§ 2. Dans le cas de médicaments importés d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté européenne et le pays exportateur, garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par le présent Titre de la présente Partie, et que les contrôles prévus au § 1<sup>er</sup>, premier alinéa, deuxième tiret, ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée est relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles. Les lots de médicaments doivent être accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée issue de cet Etat.

§ 3. Dans tous les cas, la personne qualifiée mentionne, dans un registre prévu à cet effet, le détail des opérations et des analyses de contrôle effectuées, ainsi que leurs résultats. Ce registre peut être tenu en format informatisé. Elle signe ces résultats.

La personne qualifiée doit pouvoir apporter la preuve que les analyses, permettant de contrôler la bonne qualité des matières premières et des médicaments ont été réellement effectuées. A cette fin, la personne qualifiée tient à la disposition de l'AFMPS des échantillons des produits dont il a attesté la conformité. Ces échantillons doivent être suffisants pour pouvoir effectuer les examens analytiques ou autres contrôles requis. Ils doivent être scellés par la personne qualifiée et authentifiés par sa signature. Ces échantillons doivent être conservés pendant la durée prescrite à l'annexe IV du présent arrêté.

Le registre est tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées. Les registres sont conservés par les titulaires d'autorisation pendant dix ans à partir du jour de leur clôture. En outre le titulaire d'autorisation tient à tout moment à la disposition de l'AFMPS une signature déclarée conforme de la personne qualifiée.



HOOFDSTUK III. — *Bijzondere bepalingen*

**Art. 214.** Onverminderd de bij artikel 213 voorgeschreven controlebepalingen, kan het CODA op verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde voorzien in de controle op geneesmiddelen die door de Staat bereid, gefabriceerd of aangekocht worden met het oog op de profylaxe tegen besmettelijke ziekten of op producten die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn voor de normale farmaceutische distributie. Indien de Minister of zijn afgevaardigde om dergelijke controle verzoekt, belet dit het in de handel brengen van het geneesmiddel door de houder van de VHB niet.

De Minister of zijn afgevaardigde specificceert in zijn verzoek de voorwaarden en modaliteiten van deze controle.

**Art. 215.** § 1. Elke partij van het eindproduct van immunologische geneesmiddelen wordt, voor het in de handel brengen ervan, onderworpen aan een controle door het CODA of door een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium. Deze instanties gaan na of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Deze analyse gebeurt met inachtneming van de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

§ 2. De Minister kan de lijst van immunologische geneesmiddelen vaststellen waarvoor, ter bescherming van de gezondheid van mens of dier, de houder van de VHB monsters van de betrokken partij moet overmaken aan het CODA in voldoende hoeveelheid om de nodige analyses te kunnen doen alsmede kopie van de controleverslagen bedoeld in artikel 213, § 3. Tegelijkertijd moet het aantal verpakkingseenheden per partij meegedeeld worden. Deze analyse strekt ertoe na te gaan of de betrokken partij conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB. Het CODA voert na bestudering van de controleverslagen op de geleverde monsters alle door de fabrikant op het eindproduct uitgevoerde proeven opnieuw uit overeenkomstig de hiertoe in het dossier voor de VHB vervatte bepalingen. De uit te voeren proeven kunnen evenwel worden beperkt tot wat gerechtvaardigd is.

In geval het een geneesmiddel betreft waarvoor eveneens een VHB werd verleend in één of meerdere Lidstaten, moeten deze echter instemmen met deze beperking, alsook het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, indien relevant. Indien het een geneesmiddel betreft waarvoor de Europese Commissie een VHB heeft verleend, dient het Europees Bureau in te stemmen met deze beperking.

Voor iedere partij die wordt vrijgegeven, levert het CODA een certificaat af, genaamd "EU official control authority batch release certificate".

Deze analyse gebeurt binnen de 60 dagen na ontvangst van de monsters.

Het CODA stelt het FAGG, de Lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is, het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit, de houder van de VHB en, in voorkomend geval, het Europees Bureau en de fabrikant binnen deze termijn op de hoogte van de resultaten van de analyse indien blijkt dat de partij geneesmiddelen niet conform is met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde maatregelen neemt ten aanzien van de houder van de VHB of de fabrikant omdat bij dit onderzoek gebleken is dat de betrokken partij geneesmiddelen niet in overeenstemming is met de controleverslagen of met de specificaties in het dossier voor de VHB, stelt zij de betrokken Lidstaten waar het geneesmiddel eveneens vergund is en, in voorkomend geval, het Europees Bureau hiervan in kennis.

De Minister of zijn afgevaardigde stelt de bevoegde instanties van de andere Lidstaten en het Europees Directoraat voor de Geneesmiddelenkwaliteit in kennis van de lijst van immunologische geneesmiddelen die het voorwerp zullen uitmaken van een analyse.

§ 3. Voor de immunologische geneesmiddelen die niet op de lijst bedoeld in § 2 voorkomen, notificeert de houder van de VHB voor de betrokken partij kopie van de controleverslagen bedoeld in artikel 213, ondertekend door de bevoegde persoon aan het CODA. Deze controleverslagen moeten de resultaten bevatten van de uitgevoerde testen op het eindproduct, onder meer een volledige kwalitatieve analyse en een kwantitatieve analyse van tenminste alle actieve bestanddelen, evenals alle andere controles die nodig zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te waarborgen.

CHAPITRE III. — *Dispositions particulières*

**Art. 214.** Sans préjudice des contrôles prévus à l'article 213, le CERVA peut assurer, à la demande du Ministre ou de son délégué, le contrôle des médicaments préparés, fabriqués ou acquis par l'Etat et destinés à la prophylaxie des maladies transmissibles, ou encore de ceux qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale. Le fait que le Ministre ou son délégué requière un tel contrôle n'empêche pas la mise sur le marché du médicament par le titulaire de l'AMM.

Le Ministre ou son délégué spécifie dans sa demande les conditions et les modalités de ce contrôle.

**Art. 215.** § 1<sup>er</sup>. Chaque lot de produit fini de médicaments immunologiques est soumis à un contrôle par le CERVA ou par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments, avant sa mise sur le marché. Ces instances vérifient si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. Cette analyse s'effectue conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

§ 2. Le Ministre peut fixer la liste des médicaments immunologiques pour lesquels, en vue de la protection de la santé humaine ou la santé animale, le titulaire de l'AMM doit transmettre des échantillons du lot concerné au CERVA en quantité suffisante pour pouvoir effectuer les analyses nécessaires, ainsi qu'une copie des comptes rendus de contrôle visés à l'article 213, § 3. Simultanément, il communique le nombre d'unités d'emballage par lot. Cette analyse vise à vérifier si le lot concerné est conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM. Le CERVA reconduit, après étude des comptes rendus de contrôle sur les échantillons fournis, l'ensemble des essais effectués sur le produit fini par le fabricant, conformément aux dispositions figurant à ces fins dans le dossier de l'AMM. Les essais à reconduire peuvent être limités à ce qui est justifié.

En ce qui concerne un médicament pour lequel une AMM a également été octroyée dans un ou plusieurs Etats membres, cette limitation doit faire l'objet d'un accord entre ces Etats membres et, si c'est pertinent, de la Direction européenne de la qualité des médicaments. En ce qui concerne un médicament pour lequel une AMM a été octroyée par la Commission européenne, cette limitation doit faire l'objet d'un accord de l'Agence européenne.

Pour chaque lot qu'il libère, le CERVA délivre un certificat, dénommé "EU official control authority batch release certificate".

Cette analyse est faite dans les 60 jours à compter de la réception des échantillons.

Le CERVA notifie, dans le même délai, à l'AFMPS, aux Etats membres dans lesquels le médicament est également autorisé, à la Direction européenne de la qualité des médicaments, au titulaire de l'AMM et, le cas échéant, à l'Agence européenne et au fabricant, les résultats de l'analyse s'il apparaît que le lot de médicaments n'est pas conforme aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM.

Si le Ministre ou son délégué a pris des mesures à l'encontre du titulaire de l'AMM ou du fabricant parce qu'il a été constaté lors du contrôle que le lot de médicaments concerné n'est pas conforme aux comptes rendus de contrôle ou aux spécifications prévues dans le dossier de l'AMM, elle en informe les autres Etats membres concernés dans lesquels le médicament est également autorisé et, le cas échéant, l'Agence européenne.

Le Ministre ou son délégué informe les autorités compétentes des autres Etats membres et la Direction européenne de la qualité des médicaments de la liste de médicaments immunologiques qui seront soumis à une analyse.

§ 3. Pour les médicaments immunologiques qui ne figurent pas à la liste visée au § 2, le titulaire de l'AMM notifie pour chaque lot une copie des compte-rendus de contrôle visés à l'article 213, signée par la personne compétente au CERVA. Ces compte-rendus de contrôle doivent contenir les résultats des tests effectués sur les matières premières et sur le produit fini, entre autres une analyse qualitative complète et une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives ainsi que tous les autres contrôles nécessaires pour assurer la qualité du médicament.

§ 4. De partijen van immunologische geneesmiddelen die reeds werden geanalyseerd door de bevoegde instantie van een andere Lidstaat en die na analyse conform werden verklaard met de specificaties goedgekeurd bij het verlenen van de VHB worden vrijgesteld van de analyse bedoeld in § 2, op voorwaarde dat zij vergezeld zijn van de analysecertificaten verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat. De houder van de VHB notificeert voor de betrokken partij kopie van deze analysecertificaten aan het CODA.

**Art. 216.** Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of de vergunninghouder kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van het advies van de Commissie van Advies bedoeld in artikel 122, § 2 van Titel X van Deel I afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in artikel 213 voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatste beschikbare versie. Deze afwijkingen kunnen worden toegestaan voor zover de vergunninghouder of aanvrager het bewijs levert dat het hun geheel of ten dele onmogelijk is bepaalde bestanddelen van een geneesmiddel te controleren of te doen controleren.

Indien de afwijking wordt toegestaan, bepaalt de Minister of zijn afgevaardigde de te vervullen voorwaarden. Deze worden in een door het FAGG bijgehouden register ingeschreven.

## TITEL VII — Groothandel in geneesmiddelen

### HOOFDSTUK I. — Vergunning voor groothandel

**Art. 217.** Ter verkrijging van de vergunning bedoeld in artikel 12ter, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen moet de aanvrager tenminste aan de volgende eisen voldoen :

1) beschikken over gepaste en voldoende bedrijfsruimten, installaties en uitrusting, zodat een goede bewaring en een goede distributie van de geneesmiddelen wordt gewaarborgd;

2) beschikken over gekwalificeerd personeel en met name een persoon die de kwalificatie heeft bedoeld in artikel 222, § 2, die de verantwoordelijkheid draagt;

3) zich ertoe verbinden de verplichtingen bedoeld in artikel 221 na te leven.

De aanvraag dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde en moet de ter staving dienende inlichtingen inzake de vereisten bedoeld in dit artikel omvatten en moet gepresenteerd zijn op de door het FAGG opgestelde formulieren. De aanvraag dient eveneens de geneesmiddelen te specificeren die hij wenst te distribueren.

**Art. 218.** De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn beslissing aan de aanvrager mee binnen een termijn van 90 dagen na indiening van een geldige aanvraag. De persoon bedoeld in artikel 224, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvraag van deze termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig artikel 217.

**Art. 219.** In geval van een aanvraag tot wijziging van één van de in artikel 217, eerste lid, 1) en 3) bedoelde elementen door de houder van de vergunning, deelt de Minister of zijn afgevaardigde zijn beslissing aan de aanvrager mee binnen een termijn van 30 dagen na de indiening van een geldige aanvraag. In uitzonderlijke gevallen kan deze termijn tot 90 dagen worden verlengd. De persoon bedoeld in artikel 224, tweede lid, stelt de aanvrager op de hoogte van de datum van de aanvang van de toepasselijke termijn zodra vastgesteld wordt dat de aanvraag de inlichtingen bevat vereist overeenkomstig artikel 217. Indien toepassing wordt gemaakt van de verlenging van de termijn tot 90 dagen worden de redenen daartoe meegedeeld.

**Art. 220.** De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschaft over de krachtens artikel 217 versochte inlichtingen alsmede over de in dat artikel bedoelde verantwoordelijke persoon; wanneer de Minister van deze mogelijkheid gebruik maakt, worden de in artikel 218 of 219 genoemde termijnen opgeschort totdat de gevraagde nadere inlichtingen verstrekt worden.

§ 4. Les lots de médicaments immunologiques qui ont déjà été analysés par l'autorité compétente d'un autre État membre et qui ont été déclarés conformes après analyse aux spécifications approuvées lors de l'octroi de l'AMM sont exemptés de l'analyse prévue au § 2, à condition qu'ils soient accompagnés des certificats d'analyse octroyés par l'autorité compétente de cet État membre. Le titulaire de l'AMM notifie pour chaque lot une copie de ces certificats d'analyse au CERVA.

**Art. 216.** Sur demande motivée du demandeur ou du détenteur d'autorisation le Ministre ou son délégué peut accorder sur base de l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2 du Titre X de la Partie lière des exemptions aux obligations visées à l'article 213 pour autant que ce soit en conformité avec les lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations peuvent être accordées si le détenteur d'autorisation ou le demandeur justifie de l'impossibilité partielle ou totale de contrôler ou de faire contrôler certains constituants d'un médicament.

Si la dérogation est accordée, le Ministre ou son délégué détermine les conditions à remplir. Celles-ci sont inscrites dans un registre tenu par l'AFMPS.

## TITRE VII. — Distribution en gros des médicaments

### CHAPITRE 1<sup>er</sup>. — Autorisation de distribution en gros

**Art. 217.** Afin d'obtenir l'autorisation visée à l'article 12ter, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments, le demandeur doit au moins satisfaire aux exigences suivantes :

1) disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;

2) disposer d'un personnel qualifié et notamment d'une personne qui a la qualification visée à l'article 222, § 2, qui assume la responsabilité;

3) s'engager à respecter les obligations qui lui incombent en vertu de l'article 221.

La demande doit être adressée au Ministre ou à son délégué sur les formulaires établis par l'AFMPS et doit comprendre les renseignements justificatifs concernant les exigences visées au présent article. La demande doit également spécifier les médicaments que le demandeur souhaite distribuer.

**Art. 218.** Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 90 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. La personne visée à l'article 224, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle ce délai prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu de l'article 217.

**Art. 219.** En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 217, premier alinéa, points 1) et 3), le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 30 jours à dater de l'introduction d'une demande recevable. Dans des cas exceptionnels, ce délai peut être prolongé jusqu'à 90 jours. La personne visée à l'article 224, alinéa 2, communique au demandeur la date à laquelle le délai applicable prend cours, dès qu'il est établi que la demande contient tous les renseignements requis en vertu de l'article 217. S'il est fait application de la prolongation du délai jusqu'à 90 jours, les raisons en sont communiquées.

**Art. 220.** Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 217, ainsi qu'en ce qui concerne la personne responsable visée à cet article; lorsque le Ministre se prévaut de cette faculté, les délais prévus aux articles 218 ou 219 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises soient fournies.

**Art. 221.** De houder van de vergunning voor de groothandel is tenminste verplicht :

1) de verbintenis aan te gaan de in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen ten allen tijde toegang te verlenen tot de in 217, 1), bedoelde bedrijfsruimten, installaties en uitrusting;

2) de geneesmiddelen slechts te betrekken bij andere vergunninghouders bedoeld in dit Deel;

3) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan andere vergunninghouders bedoeld in deze Titel van dit Deel of, in het geval van gemedicineerde voormengsels, slechts aan andere vergunninghouders bedoeld in deze Titel van dit Deel of aan erkende fabrikanten van gemedicineerde diervoeders zoals bedoeld in bovenvermeld koninklijk besluit van 16 januari 2006; indien de geneesmiddelen (met inbegrip van gemedicineerde voormengsels) bestemd zijn voor een andere Lidstaat, de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen slechts te leveren aan houders van een vergunning verleend door de bevoegde instantie van die Lidstaat of aan personen die krachtens de wetgeving van die Lidstaat daartoe gemachtigd zijn;

4) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen te leveren aan de houders van een vergunning voor de groothandel die belast zijn met verplichtingen inzake openbare dienstverlening zoals voorzien in artikel 226, hierna groothandelaars-verdelers genoemd, op zodanige wijze dat deze in staat zijn om aan hun verplichtingen bedoeld in artikel 12quinquies van de wet op de geneesmiddelen en in artikel 101 te voldoen;

5) de Minister of zijn afgevaardigde minstens 15 dagen voorafgaand aan elke wijziging die hij in één der krachtens artikel 217 ingediende inlichtingen wenst aan te brengen daarvan in kennis te stellen; in geval van onverwachte vervanging van de in artikel 217, eerste lid, 2) bedoelde verantwoordelijke persoon de Minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen;

6) te beschikken over een urgentieplan waardoor de daadwerkelijke tenuitvoerlegging van elke actie tot het uit de handel nemen bevolen door het FAGG of de bevoegde instanties van een andere Lidstaat of in samenwerking met de fabrikant of houder van de VHB van het betrokken geneesmiddel, wordt gewaarborgd;

7) een documentatie te bewaren, die in gecomputeriseerde vorm dan wel in de vorm van aankoop- en verkoopfacturen wordt bijgehouden, waarin voor elke inkomende en uitgaande transactie tenminste de volgende gegevens zijn opgenomen :

- datum;
- naam van het geneesmiddel;
- ontvangen en/of geleverde hoeveelheid;
- naam en adres van de leverancier of de ontvanger naar gelang van het geval;
- partijnummer;
- uiterste gebruiksdatum.

Tenminste éénmaal per jaar wordt een nauwkeurige controle gehouden waarbij de lijst van de inkomende en uitgaande geneesmiddelen wordt vergeleken met deze van de geneesmiddelen in voorraad; verschillen moeten signaleerd worden in een verslag;

8) de in punt 7) bedoelde documentatie gedurende ten minste drie jaar ter beschikking te houden van het FAGG voor inspectie;

9) zich te richten naar de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken, opgenomen in bijlage V van dit besluit;

10) erover te waken dat de verantwoordelijke persoon aanwezig is bij het uitoefenen van de distributie-activiteiten; indien deze deeltijds worden uitgeoefend, dient zijn uurregeling precies aangegeven te worden; in zoverre er verschillende distributiepunten zijn, dient de uurregeling aangegeven te worden voor elk distributiepunt; de uurregeling van de aanwezigheden moet verzekeren dat de verantwoordelijke personen hun taken en hun verantwoordelijkheden kunnen uitoefenen rekening houdend met de belangrijkheid van de distributie-activiteit;

11) een telefoon- en faxnummer ter beschikking te stellen van het FAGG waarop de vergunninghouder, voor dringende gevallen, permanent contacteerbaar is.

**Art. 222.** § 1. Indien de vergunninghouder bedoeld in artikel 201 van Titel VI van dit Deel geneesmiddelen wenst te distribueren, moet hij de vergunning bedoeld in artikel 217 aanvragen.

**Art. 221.** Le titulaire d'une autorisation de distribution en gros est au moins tenu de :

1) s'engager de rendre les locaux, les installations et les équipements visés à l'article 217, 1), en tout temps accessibles aux personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments;

2) ne se procurer ses approvisionnements de médicaments qu'auprès des autres titulaires d'autorisation visés dans la présente Partie;

3) s'engager à ne livrer les médicaments qu'à d'autres titulaires d'autorisation visés dans le présent Titre de la présente Partie ou, dans le cas des prémélanges médicamenteux, qu'à d'autres titulaires d'autorisation visés dans le présent Titre de la présente Partie, ou qu'à des fabricants d'aliments médicamenteux autorisés tels que visés par l'arrêté royal du 16 janvier 2006 susmentionné; lorsque les médicaments (y compris les prémélanges médicamenteux) sont destinés à un autre Etat membre, s'engager à ne livrer les médicaments qu'à des personnes titulaires d'une autorisation octroyée par l'autorité compétente de cet Etat membre ou qu'à des personnes autorisées à cet effet en vertu de la réglementation de cet Etat membre;

4) s'engager à livrer les médicaments aux titulaires d'une autorisation de distribution en gros chargés d'obligations de service public tels que visés à l'article 226, ci-après dénommés grossistes-répartiteurs, de manière à ce que ceux-ci puissent satisfaire aux obligations visées à l'article 12quinquies de la loi sur les médicaments et à l'article 101;

5) informer le Ministre ou son délégué au moins 15 jours en avance de toute modification qu'il désire apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 217; toutefois, le Ministre ou son délégué est informé sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne responsable visée à l'article 217, alinéa 1<sup>er</sup>, 2);

6) posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par l'AFMPS ou par les autorités compétentes d'un autre Etat membre, ou engagée en coopération avec le fabricant ou le titulaire de l'AMM du médicament concerné;

7) conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme des factures d'achats-ventes, soit sous forme informatisée, comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie, qu'elle fasse ou non l'objet d'un paiement, au moins les renseignements suivants :

- la date;
- le nom du médicament;
- la quantité reçue et/ou livrée;
- les nom et adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas;
- le numéro de lot;
- la date de péremption.

Une vérification précise est effectuée au moins une fois par an et la liste des médicaments entrés et sortis est comparée avec celle des médicaments en stock; toute divergence doit être consignée dans un rapport;

8) tenir la documentation visée au point 7) à la disposition de l'AFMPS durant une période de trois ans au moins, à des fins d'inspection;

9) se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution prévues à l'annexe V du présent arrêté;

10) veiller à ce que la personne responsable soit présente lors des activités de distribution; si celles-ci s'exercent à temps partiel, son horaire doit être déclaré avec précision; dans le cas où il y a plusieurs points de distribution, l'horaire doit être déclaré pour chaque point de distribution; l'horaire des présences doit assurer que les personnes responsables puissent assumer leurs tâches et leurs responsabilités en tenant compte de l'importance de l'activité de distribution;

11) mettre à la disposition de l'AFMPS, pour les cas d'urgence, un numéro de téléphone et un numéro de fax auxquels le titulaire d'autorisation est joignable en permanence.

**Art. 222.** § 1<sup>er</sup>. Si le titulaire d'autorisation visé à l'article 201 du Titre VI de la présente Partie souhaite distribuer des médicaments, il doit demander l'autorisation visée à l'article 217.



De vergunninghouder bedoeld in artikel 217 dient eveneens een vergunning voor de vervaardiging te bekomen indien hij deze activiteiten wenst uit te oefenen, ook indien de vervaardiging, in- of uitvoer als bijberoep wordt uitgeoefend.

§ 2. De verantwoordelijke persoon bedoeld in artikel 217, eerste lid, 2) dient houder te zijn van het wettelijk diploma van apotheker of master in de farmaceutische wetenschappen, arts of master in de geneeskunde, dierenarts of master in de diergeneeskunde, scheikundige of master in de chemie, bioloog of master in de biologie, bio-medicus of master in de biomedische wetenschappen, behaald overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of er wettelijk zijn van vrijgesteld.

**Art. 223.** De vergunningen voor de groothandel in geneesmiddelen verleend door een andere Lidstaat worden erkend op voorlegging van een kopie van deze vergunning, voor echt verklaard door de bevoegde instantie van die Lidstaat.

Op verzoek van een andere Lidstaat of de Europese Commissie worden alle relevante gegevens verstrekt over de door de Minister of zijn afgevaardigde verleende vergunningen. Indien een vergunning geschorst of ingetrokken wordt, stelt het FAGG de bevoegde instanties van de andere Lidstaten en de Europese Commissie daarvan in kennis.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat een vergunninghouder waarvan de vergunning verleend werd door een andere Lidstaat niet of niet meer voldoet aan de vergunningsvoorwaarden stelt hij de bevoegde instantie van de betrokken Lidstaat en de Europese Commissie daarvan op de hoogte.

Indien de Minister of zijn afgevaardigde op de hoogte gesteld wordt door de bevoegde instantie van een andere Lidstaat dat de vergunninghouder van een door hem verleende vergunning niet of niet meer voldoet aan de vergunningsvoorwaarden, past hij de procedure bedoeld in artikel 225, § 2 toe. Hij stelt de bevoegde instantie van de betrokken Lidstaat en de Europese Commissie op de hoogte van zijn beslissing alsmede van de redenen daarvan.

**Art. 224.** Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12ter, vijfde lid van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in artikel 217 alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede distributiepraktijken bedoeld in artikel 12ter, twaalfde lid van dezelfde wet en omschreven in bijlage V van dit besluit wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1 van dezelfde wet. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experts te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1 van de wet op de geneesmiddelen met de leiding het onderzoek.

Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

**Art. 225.** § 1. De Minister of zijn afgevaardigde deelt binnen de 90 dagen na de melding van de ontvangst van een geldige aanvraag tot vergunning zijn ontwerp van beslissing genomen op basis van dit verslag mee aan de aanvrager. Ingeval van een aanvraag tot wijziging van de vergunning zijn de termijnen bedoeld in artikel 219 van toepassing. Bij de beslissing wordt een kopie van het verslag gevoegd.

In geval Minister of zijn afgevaardigde de intentie heeft de vergunning of wijziging van de vergunning te weigeren, kan de aanvrager verzoeken het dossier voor te leggen aan de Commissie van Advies, bedoeld in artikel 122, § 2 van Titel X van Deel I. Dit verzoek moet ingediend worden binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager.

§ 2. Indien bij onderzoek blijkt dat de vergunninghouder niet langer voldoet aan de verplichtingen van deze Titel van dit Deel kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van een verslag opgesteld overeenkomstig artikel 224 de vergunning schorsen of schrappen. Hij deelt zijn voornemen tot schorsing of schrapping mee aan de vergunninghouder. Op verzoek van de vergunninghouder in te dienen binnen de 15 dagen na ontvangst van het ontwerp van beslissing van de Minister of zijn afgevaardigde kan het dossier voorgelegd worden aan de Commissie van Advies. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief bij het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt binnen de 90 dagen na ontvangst van het verzoek van de aanvrager een beslissing op basis van het advies van de Commissie van Advies.

Le titulaire d'autorisation visé à l'article 217 doit également obtenir une autorisation de fabrication s'il souhaite exercer ces activités, même lorsque l'activité de fabrication, d'importation ou d'exportation est exercée accessoirement.

§ 2. La personne responsable visée à l'article 217, alinéa 1<sup>er</sup>, 2), doit être porteur du diplôme légal de pharmacien ou de master en sciences pharmaceutiques, de médecin ou de master en médecine, de médecin vétérinaire ou de master en médecine vétérinaire, de chimiste ou de master en sciences chimiques, de biologiste ou de master en sciences biologiques, de bio-médecin ou de master en sciences biomédicales, obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires, ou en être légalement dispensée.

**Art. 223.** Les autorisations de distribution en gros de médicaments octroyées par un autre Etat membre sont reconnues sur présentation d'une copie de l'autorisation, déclarée conforme par l'autorité compétente de cet Etat membre.

À la requête d'un autre Etat membre ou de la Commission européenne, est fournie toute information utile concernant les autorisations octroyées par le Ministre ou son délégué. Si une autorisation est suspendue ou retirée, l'AFMPS en informe les autorités compétentes des autres Etats membres et la Commission européenne.

Lorsque le Ministre ou son délégué estime que le titulaire d'une autorisation octroyée par un autre Etat membre ne répond pas ou ne répond plus aux conditions d'autorisation, il en informe immédiatement l'autorité compétente de l'Etat membre concerné et la Commission européenne.

Lorsque le Ministre ou son délégué est informé par l'autorité compétente d'un autre Etat membre que le titulaire d'une autorisation octroyée par lui ne répond pas ou ne répond plus aux conditions d'autorisation, il applique la procédure visée à l'article 225, § 2. Il informe l'autorité compétente de l'Etat membre concerné et la Commission européenne de sa décision ainsi que de ses motifs.

**Art. 224.** L'enquête sur l'exactitude des données fournies visées à l'article 12ter, alinéa 5, de la loi sur les médicaments et décrites à l'article 217, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de distribution visés à l'article 12ter, alinéa 12, de la même loi et décrites à l'annexe V du présent arrêté, est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la même loi. Ces personnes peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le Ministre ou par son délégué.

Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments de la direction de l'enquête.

Un rapport comprenant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique le rapport au Ministre ou à son délégué.

**Art. 225.** § 1<sup>er</sup>. Le Ministre ou son délégué communique à l'intéressé son projet de décision prise sur base de ce rapport, dans les 90 jours suivant la communication de la réception d'une demande d'autorisation recevable. En cas de demande de modification de l'autorisation, les délais visés à l'article 219 s'appliquent. Une copie du rapport est jointe à la décision.

Si le Ministre ou son délégué a l'intention de refuser l'autorisation ou la modification de l'autorisation, le demandeur peut demander que le dossier soit soumis à l'avis de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2 du Titre X de la Partie IIère. Cette requête doit être introduite dans les 15 jours suivant la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 2. Si, lors d'une enquête, il apparaît que le titulaire de l'autorisation ne répond plus aux obligations du présent Titre de la présente Partie, le Ministre ou son délégué peut, sur base du rapport établi conformément à l'article 224, suspendre ou radier l'autorisation. Il informe le titulaire de l'autorisation de son intention de suspension ou radiation. A la requête du titulaire de l'autorisation introduite dans les 15 jours de la réception du projet de décision du Ministre ou de son délégué, le dossier peut être soumis à la Commission consultative. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur base de l'avis de la Commission consultative, dans les 90 jours suivant la réception de la requête du demandeur.

§ 3. Op gemotiveerd verzoek van de aanvrager of vergunninghouder kan de Minister of zijn afgevaardigde op basis van het advies van de Commissie van Advies tijdelijke afwijkingen toestaan van de verplichtingen bedoeld in deze Titel van dit Deel voor zover dit in overeenstemming is met de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie. Deze afwijkingen worden toegestaan voor een periode van één jaar en zijn hernieuwbaar met een periode van twee jaar.

## HOOFDSTUK II. — *Verplichtingen inzake openbare dienstverlening*

**Art. 226.** De aanvrager van een vergunning voor de groothandel die de activiteit bedoeld in artikel 12ter, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen, wenst uit te oefenen moet naast het voldoen aan de vereisten bedoeld in de artikelen 217 en 221, de streek opgeven die hij wenst te bedienen.

**Art. 227.** De houder van dergelijke vergunning, groothandelaar-verdeler genoemd, is bovendien tenminste verplicht :

1) voortdurend over een geneesmiddelenvoorraad te beschikken waarmee hij dagelijks en op gebruikelijke wijze kan voorzien in de behoeften van de streek die hij bedient. Die voorraad moet overeenstemmen enerzijds met twee-derde van het aantal geneesmiddelen die in België in de handel zijn en anderzijds met de gemiddelde waarde van de maandelijks omzet van het vorig jaar per geneesmiddel;

2) de verbintenis aan te gaan deel te nemen aan een wachttol die door de beroepsorganisaties van de groothandelaars-verdelers is bepaald voor de streek die hij bedient of door de Minister of zijn afgevaardigde indien deze beroepsorganisaties in gebreke blijven;

3) de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen in overeenstemming met het bepaalde in punt 4) te leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren zoals bedoeld in artikel 3, §§ 2 en 3, van de wet op de geneesmiddelen van de streek die hij bedient;

4) de verbintenis aan te gaan de gemedicineerde voormengsels slechts te leveren aan erkende fabrikanten van gemedicineerde diervoeders zoals bedoeld in bovenvermeld koninklijk besluit van 16 januari 2006; de verbintenis aan te gaan de geneesmiddelen die psychotrope stoffen zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 22 januari 1998 houdende regeling van sommige psychotrope stoffen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies, of verdovende middelen zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 31 december 1930 houdende regeling van de slaapmiddelen en de verdovende middelen en betreffende risicobeperking en therapeutisch advies bevatten slechts te leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek zoals bedoeld in artikel 3, § 2, van de wet op de geneesmiddelen;

5) personeel, verkoop- en uitvoeringsdiensten alsmede vervoermiddelen in toereikend aantal te bezitten en ter beschikking te houden om te kunnen voorzien in de dagelijkse bevoorrading van de streek die hij bedient;

6) alle nodige schikkingen te treffen om de in de handel gebrachte geneesmiddelen bij hoogdringendheid te kunnen leveren indien zulks vereist is en zo niet, uiterlijk binnen de 24 uur na de bestelling;

7) alle nodige schikkingen te treffen om in voorkomend geval in zijn vervanging te voorzien door een andere groothandelaar-verdeler die op dezelfde wachttol voorkomt;

8) wanneer hij van wacht is, bestendig beschikbaar te zijn om geneesmiddelen te leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen in overeenstemming met het bepaalde in punt 4) af te leveren aan het publiek of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren zoals bedoeld in artikel 3, §§ 2 en 3, van de wet op de geneesmiddelen evenals tenminste een levering aan huis te organiseren binnen de streek die hij bedient voor deze personen.

De groothandelaar-verdeler die de vergunning verkrijgt, heeft voor wat betreft de verplichtingen bedoeld in het eerste lid, 1), drie maand om te voldoen aan de verplichting te beschikken over een voorraad die overeenstemt met twee-derde van het aantal geneesmiddelen die in België in de handel zijn en één jaar om te voldoen aan de verplichting te beschikken over een voorraad die overeenstemt met de gemiddelde waarde van de maandelijks omzet van het vorig jaar per geneesmiddel.

§ 3. Sur demande motivée du demandeur ou du titulaire d'autorisation le Ministre ou son délégué peut accorder, sur base de l'avis de la Commission consultative, des exemptions temporaires aux obligations visées par le présent Titre de la présente Partie, pour autant que ce soit conforme aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible. Ces dérogations sont accordées pour une durée d'un an et sont renouvelables par période de deux ans.

## CHAPITRE II. — *Obligations de service public*

**Art. 226.** Le demandeur d'une autorisation de distribution en gros qui souhaite exercer l'activité visée à l'article 12ter, alinéa 10, de la loi sur les médicaments, doit répondre aux exigences visées aux articles 217 et 221, et indiquer la région qu'il souhaite desservir.

**Art. 227.** En outre, le titulaire d'une telle autorisation, dénommé grossiste-répartiteur, est au moins tenu de :

1) posséder de façon permanente un stock de médicaments lui permettant d'approvisionner journalièrement et normalement la région qu'il dessert. Ce stock doit correspondre, d'une part, aux deux tiers du nombre de médicaments mis sur le marché en Belgique et, d'autre part, à la valeur moyenne des chiffres d'affaires mensuels de l'année précédente par médicament;

2) s'engager à participer à un rôle de garde établi par les organisations professionnelles des grossistes-répartiteurs pour la région qu'il dessert, ou par le Ministre ou son délégué si ces organisations restent en défaut;

3) s'engager à livrer des médicaments, conformément aux dispositions du point 4), aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables des animaux visés à l'article 3, §§ 2 et 3, de la loi sur les médicaments, de la région qu'il dessert;

4) s'engager à ne livrer les prémélanges médicamenteux qu'à des fabricants d'aliments médicamenteux autorisés tels que visés par l'arrêté royal du 16 janvier 2006 susmentionné; s'engager à ne livrer les médicaments qui contiennent des substances psychotropes telles que visées à l'arrêté royal du 22 janvier 1998 réglementant certaines substances psychotropes et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique, ou des substances stupéfiantes telles que visées par l'arrêté royal du 31 décembre 1930 réglementant les substances soporifiques et stupéfiantes et relatif à la réduction des risques et à l'avis thérapeutique, qu'aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public visées à l'article 3, § 2, de la loi sur les médicaments;

5) avoir et maintenir à sa disposition un personnel, des services de vente et d'exécution ainsi que les moyens de transport nécessaires pour assurer l'approvisionnement journalier de la région qu'il dessert;

6) prendre toutes les dispositions utiles pour assurer la livraison des médicaments sur le marché, d'urgence dans les cas qui le requièrent, et sinon, dans les vingt-quatre heures de la commande au plus tard;

7) prendre toutes les dispositions utiles pour assurer, en cas de nécessité, son remplacement par un autre grossiste-répartiteur inscrit au même rôle de garde;

8) lorsqu'il est de garde, être en permanence en mesure de livrer des médicaments conformément aux dispositions du point 4), aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables des animaux visés à l'article 3, §§ 2 et 3, de la loi sur les médicaments, et organiser, dans la région qu'il dessert, au moins un service de distribution à domicile pour ces personnes.

En ce qui concerne les obligations visées à l'alinéa 1<sup>er</sup>, 1), le grossiste-répartiteur qui reçoit l'autorisation dispose d'un délai de trois mois pour remplir l'obligation de disposer d'un stock qui correspond aux deux tiers du nombre de médicaments mis sur le marché en Belgique, et d'un délai d'un an pour remplir l'obligation de disposer d'un stock qui correspond à la valeur moyenne des chiffres d'affaires mensuels de l'année précédente par médicament.

**Art. 228.** Bij de levering aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren, zoals bedoeld in artikel 3, §§ 2 en 3, van de wet op de geneesmiddelen, moet de groothandelaar-verdelers voor elkeen van die leveringen alle documenten bijvoegen waaraan onderstaande gegevens kunnen ontleend worden :

- datum;
- naam en farmaceutische vorm van het geneesmiddel;
- geleverde hoeveelheid;
- naam en adres van de leverancier en de ontvanger;
- het partijnummer;
- uiterste gebruiksdatum.

Op verzoek van het FAGG moet een overzicht kunnen voorgelegd worden per geneesmiddel van de geleverde hoeveelheden van dat geneesmiddel en dit per persoon bedoeld in het eerste lid aan wie geleverd werd. Het FAGG bepaalt de periode waarop deze overzichten betrekking hebben. Deze periode kan echter niet verder dan vijf jaar teruggaan in de tijd. Deze bepaling geldt niet voor gemedicineerde voormengsels.

Daarenboven moet aan het FAGG driemaandelijks een overzicht gezonden worden van de geleverde hoeveelheden per geneesmiddel in toepassing van de artikelen 230, § 1, b), ii) en 231, § 1, b), ii), van Titel VIII van dit Deel en dit per persoon bedoeld in het eerste lid aan wie geleverd werd. In het geval van gemedicineerde voormengsels wordt dit overzicht opgemaakt per erkende fabrikant van gemedicineerde diervoeders zoals bedoeld in bovenvermeld koninklijk besluit van 16 januari 2006.

#### TITEL VIII. — Uitzonderingsbepalingen

**Art. 229.** § 1. In toepassing van artikel 6<sup>quater</sup>, § 2, 3<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen kan de Minister of zijn afgevaardigde, in afwijking van de bepalingen van artikel 144 van Titel II van dit Deel, na advies van de Commissie bedoeld in artikel 247 van Titel X van dit Deel, het gebruik van een geneesmiddel vergund in een andere Lidstaat voor een beperkte duur toestaan wanneer de gezondheidstoestand zulks vereist en er geen gepast in België vergund geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bestaat.

Voor de toepassing van dit artikel geeft de CGV inzonderheid een advies met betrekking tot het onontbeerlijk karakter van het geneesmiddel voor de betrokken doeldiersoort, de betrokken indicatie en/of de galenische vorm alsook met betrekking tot de afweging van de voordelen in verhouding tot de risico's.

§ 2. Een aanvraag voor deze tijdelijke gebruiksvergunning (TGV) dient gericht te worden aan het secretariaat van de Commissie bedoeld in artikel 247. Bij de aanvraag moeten de gegevens en bescheiden worden gevoegd, bedoeld in en gepresenteerd overeenkomstig bijlage II van dit besluit.

De aanvrager van de TGV verbindt zich ertoe onverwijld een aanvraag tot wederzijdse erkenning voor het betrokken geneesmiddel in te dienen zoals bedoeld in de artikelen 162 en 163 van Titel II van dit Deel.

De TGV wordt voor een hernieuwbare periode van één jaar verleend. Een TGV kan slechts worden verleend voor een maximale periode van vijf jaar. Indien de aanvrager binnen deze periode geen VHB in België heeft verkregen voor het betrokken geneesmiddel, wordt de TGV ingetrokken en van rechtswege geschrapt. De aanvrager die een VHB heeft bekomen voor het betrokken geneesmiddel beschikt over een termijn van zes maanden om het geneesmiddel dat in de handel is gebracht conform de TGV, uit de handel te nemen.

§ 3. De TGV kan op ieder ogenblik geschorst of ingetrokken worden indien niet langer aan de voorwaarden van dit artikel voldaan wordt of indien deze maatregelen noodzakelijk zijn om de bescherming van gezondheid van mensen of dieren te verzekeren. In dat geval moet de houder van de TGV het geneesmiddel onverwijld uit de handel nemen.

§ 4. De bepalingen van de Titels III, IV, V, VI, VII en IX van dit Deel zijn van toepassing op geneesmiddelen waarvoor een TGV werd verleend. Voor wat betreft de bepalingen inzake de verplicht te vermelden gegevens op de buitenverpakking en op de primaire verpakking kan de Minister of zijn afgevaardigde ontheffing verlenen van de verplichting om bepaalde gegevens op te stellen in de drie officiële talen. Bovendien moet op de buitenverpakking en op de binnenverpakking van deze geneesmiddelen duidelijk en leesbaar de vermelding « TGV » aangebracht worden.

**Art. 228.** Lors de la livraison aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou à fournir aux responsables des animaux visés à l'article 3, §§ 2 et 3, de la loi sur les médicaments, le grossiste-répartiteur doit joindre, pour toute livraison de cette espèce, les documents permettant de connaître :

- la date;
- le nom et la forme pharmaceutique du médicament;
- la quantité livrée;
- le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire;
- le numéro de lot;
- la date de péremption.

A la demande de l'AFMPS, un relevé des quantités livrées de médicament doit pouvoir être produit par médicament et par personne visée à l'alinéa 1<sup>er</sup> à qui a été livrée. L'AFMPS détermine la période à laquelle les relevés se rapportent. Cette période ne peut remonter à plus de cinq ans dans le temps. Cette disposition ne s'applique pas aux prémélanges médicamenteux.

En outre, en application des articles 230, § 1<sup>er</sup>, b), ii), et 231, § 1<sup>er</sup>, b), ii), du Titre VIII de la présente Partie, un relevé trimestriel des quantités livrées doit être envoyé à l'AFMPS par médicament et par personne visée à l'alinéa 1<sup>er</sup> à qui a été livré. En ce qui concerne les prémélanges médicamenteux, ce relevé est établi par fabricant d'aliments médicamenteux autorisé tel que visé par l'arrêté royal du 16 janvier 2006 susmentionné.

#### TITRE VIII. — Dispositions d'exception

**Art. 229.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 2, 3<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments, le Ministre ou son délégué peut, par dérogation aux dispositions de l'article 144 du Titre II de la présente Partie, autoriser, après avis de la Commission visée à l'article 247 du Titre X de la présente Partie, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament approprié et autorisé en Belgique, l'utilisation pour une durée limitée d'un médicament autorisé dans un autre Etat membre.

Pour l'application du présent article, la CMV donne un avis notamment sur le caractère indispensable du médicament pour l'espèce cible concernée, sur l'indication concernée et/ou sur la forme galénique, ainsi que sur l'évaluation des bénéfices au regard des risques.

§ 2. Une demande pour cette autorisation temporaire d'utilisation, ci-après dénommée « ATU », est adressée au secrétariat de la Commission visée à l'article 247. A cette demande doivent être joints les renseignements et documents visés et présentés conformément à l'annexe II du présent arrêté.

Le demandeur d'une ATU s'engage à introduire sans délai une demande de reconnaissance mutuelle du médicament concerné telle que visée aux articles 162 et 163 du Titre II de la présente Partie.

L'ATU est octroyée pour une période d'un an renouvelable. Une ATU peut être octroyée pour une période maximale de 5 ans. Si, dans ce délai, le demandeur n'a pas obtenu d'AMM en Belgique pour le médicament concerné, l'ATU est radiée de plein droit. Le demandeur qui a obtenu une AMM pour le médicament concerné, dispose d'un délai de 6 mois pour retirer du marché le médicament mis sur le marché conformément à l'ATU.

§ 3. L'ATU peut être suspendue ou retirée à tout moment si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies, ou si ces mesures sont nécessaires pour assurer la protection de la santé humaine ou de la santé animale. Dans ce cas, le titulaire de l'ATU doit retirer sans délai le médicament du marché.

§ 4. Les dispositions des Titres III, IV, V, VI, VII et IX de la présente Partie s'appliquent aux médicaments pour lesquels une ATU a été octroyée. En ce qui concerne les dispositions relatives aux données à mentionner obligatoirement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire, le Ministre ou son délégué peut dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions dans les trois langues officielles. En outre, sur l'emballage extérieur et sur le conditionnement primaire de ces médicaments doit être apposée de manière claire et lisible la mention « ATU ».



**Art. 230.** § 1. In toepassing van artikel 6<sup>quater</sup>, § 2, 6<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen, kan de dierenarts, bij wijze van uitzondering onder zijn rechtstreekse persoonlijke verantwoordelijkheid indien er voor een aandoening van een niet voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort geen geneesmiddel vergund en in de handel in België bestaat, de betrokken dieren, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, behandelen met :

a) een bovenvermeld geneesmiddel vergund overeenkomstig dit Deel of overeenkomstig bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004 voor toediening aan een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort; of

b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat :

i) hetzij een geneesmiddel voor menselijk gebruik vergund overeenkomstig Deel I of overeenkomstig bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004, of

ii) hetzij een geneesmiddel vergund overeenkomstig bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG in een andere Lidstaat voor dezelfde of een andere diersoort voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening; of

c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat, een geneesmiddel dat door een apotheker overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts ex tempore wordt bereid.

De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of het iemand anders laten doen onder zijn verantwoordelijkheid.

§ 2. In afwijking van artikel 231, zijn de bepalingen van § 1 van dit artikel ook van toepassing op de behandeling van een paardachtige door een dierenarts, op voorwaarde dat overeenkomstig bovenvermeld koninklijk besluit van 16 juni 2005 of de bovenvermelde Beschikkingen 93/623/EEG en 2000/68/EG is verklaard dat dit dier niet is bedoeld als slachtdier voor menselijke consumptie.

**Art. 231.** § 1. In toepassing van artikel 6<sup>quater</sup>, § 2, 6<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen, kan de dierenarts bij wijze van uitzondering onder zijn rechtstreekse persoonlijke verantwoordelijkheid indien er voor een aandoening van een niet voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort geen geneesmiddel vergund en in de handel in België bestaat, de betrokken dieren van een bepaald bedrijf, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, behandelen met :

a) een geneesmiddel vergund overeenkomstig dit Deel of overeenkomstig bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004 voor toediening aan een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort; of

b) indien een onder a) bedoeld geneesmiddel niet bestaat :

i) hetzij een geneesmiddel voor menselijk gebruik vergund overeenkomstig Deel I of overeenkomstig bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004,

ii) hetzij een geneesmiddel vergund overeenkomstig bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG in een andere Lidstaat voor dezelfde of een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort, voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening; of

c) indien een onder b) bedoeld geneesmiddel niet bestaat, een geneesmiddel dat door een apotheker overeenkomstig een voorschrift van een dierenarts ex tempore wordt bereid.

De dierenarts kan het geneesmiddel persoonlijk toedienen of het iemand anders laten doen onder zijn verantwoordelijkheid.

§ 2. De bepalingen van § 1 van dit artikel zijn van toepassing op voorwaarde dat de farmacologisch actieve substanties in het geneesmiddel zijn opgenomen in bijlage I, II of III bij bovenvermelde Verordening (EEG) Nr. 2377/90 en de dierenarts een passende wachttijd vaststelt.

Tenzij op het gebruikte geneesmiddel de wachttijd voor de betrokken diersoorten is aangegeven, mag de opgegeven wachttijd niet minder bedragen dan :

— 7 dagen : voor eieren,

— 7 dagen : voor melk,

— 28 dagen : voor vlees van pluimvee en van zoogdieren, met inbegrip van vet en afval,

— 500 graaddagen : voor visvlees.

§ 3. Voor homeopathische geneesmiddelen waarvan de actieve substanties zijn vermeld in bijlage II bij bovenvermelde Verordening (EEG) Nr. 2377/90, bedraagt de in § 2, tweede lid, van dit artikel bedoelde wachttijd nul.

**Art. 230.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 2, 6<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments, le médecin vétérinaire peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe, s'il n'existe pas de médicament autorisé et mis sur le marché en Belgique pour une affection touchant une espèce non productrice de denrées alimentaires, et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables à ces animaux, traiter les animaux concernés avec :

a) un médicament autorisé en vertu de la présente Partie ou en vertu du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné, pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente; ou

b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, avec :

i) soit un médicament à usage humain autorisé en vertu de la 1<sup>re</sup> Partie ou en vertu du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné,

ii) soit un médicament autorisé dans un autre Etat membre en vertu de la Directive 2001/82/CE susmentionnée, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente, ou;

c) si le médicament visé au point b) n'existe pas, avec un médicament préparé extemporanément par un pharmacien conformément aux termes d'une prescription d'un médecin vétérinaire.

Le médecin vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous sa responsabilité.

§ 2. Par dérogation à l'article 231, les dispositions du § 1<sup>er</sup> du présent article s'appliquent également au traitement d'un équidé par un vétérinaire, à condition que cet animal ait été déclaré comme n'étant pas destiné à l'abattage pour la consommation humaine, conformément à l'arrêté royal du 16 juin 2005 susmentionné ou aux Décisions 93/623/CEE et 2000/68/CE susmentionnées.

**Art. 231.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 6<sup>quater</sup>, § 2, 6<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments, le médecin vétérinaire peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe, lorsqu'il n'existe pas de médicament autorisé et mis sur le marché en Belgique pour une affection touchant une espèce productrice de denrées alimentaires, et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables à ces animaux, traiter les animaux concernés d'une exploitation donnée avec :

a) un médicament autorisé en vertu de la présente Partie ou du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné, pour des animaux d'une autre espèce ou pour des animaux de la même espèce, mais pour une affection différente, ou;

b) si le médicament visé au point a) n'existe pas, avec :

i) soit un médicament à usage humain autorisé en vertu de la 1<sup>re</sup> Partie ou du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné,

ii) soit un médicament autorisé dans un autre Etat membre en vertu de la Directive 2001/82/CE susmentionnée, pour la même espèce ou une autre espèce productrice de denrées alimentaires, pour l'affection concernée ou pour une affection différente, ou;

c) si le médicament visé au point b) n'existe pas, avec un médicament préparé extemporanément par un pharmacien conformément aux termes d'une prescription d'un médecin vétérinaire.

Le médecin vétérinaire peut administrer personnellement le médicament ou autoriser un tiers à le faire sous sa responsabilité.

§ 2. Le § 1<sup>er</sup> du présent article s'applique à condition que les substances pharmacologiquement actives du médicament figurent à l'annexe I, II ou III du Règlement (CEE) N° 2377/90 susmentionné, et que le médecin vétérinaire fixe un temps d'attente approprié.

Si le médicament utilisé n'indique aucun temps d'attente pour les espèces concernées, le temps d'attente spécifié ne peut pas être inférieur à :

— sept jours pour les oeufs;

— sept jours pour le lait;

— vingt-huit jours pour la viande de volaille et de mammifères, y compris les graisses et les abats;

— 500 degrés jour pour la viande de poisson.

§ 3. En ce qui concerne les médicaments homéopathiques pour lesquels les substances actives figurent à l'annexe II du Règlement (CEE) N° 2377/90 susmentionné, le temps d'attente visé au § 2, alinéa 2, du présent article est réduit à zéro.

§ 4. Bij de toepassing van de bepalingen van de §§ 1 en 2 van dit artikel door een dierenarts, houdt deze een register bij met alle relevante gegevens, zoals de datum waarop de dieren werden onderzocht, de gegevens van de eigenaar, het aantal behandelde dieren, de diagnose, de voorgeschreven geneesmiddelen, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de door hem vastgestelde wachttijden. Hij houdt die gegevens ten minste vijf jaar voor inspectie ter beschikking van het FAGG.

**Art. 232.** In toepassing van artikel 12ter, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de groothandelaar-verdeler bedoeld in artikel 227 van Titel VII van dit Deel geneesmiddelen die niet vergund zijn zoals bedoeld in Titel II van dit Deel leveren aan de personen gemachtigd om geneesmiddelen af te leveren aan het publiek of aan de personen gemachtigd geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren of aan, in het geval van gemediceerde voormengsels, erkende fabrikanten van gemediceerde diervoeders zoals bedoeld in bovenvermeld koninklijk besluit van 16 januari 2006, teneinde te voldoen aan hun bestellingen bij toepassing van de artikelen 230, § 1, b), ii), en 231, § 1, b), ii), mits naleving van de bepalingen van artikel 228, derde lid, alsook mits naleving van de bepalingen van artikel 227, 4), van Titel VII van dit Deel.

**Art. 233.** De voorwaarden voor de toepassing van artikel 6quater, § 2, 7<sup>o</sup>) van de wet op de geneesmiddelen zijn de volgende :

— voor het geneesmiddel werd een VHB verleend zoals bedoeld in artikel 144 van Titel II van dit Deel, of het geneesmiddel is toegelaten zoals bedoeld in artikel 6quater, § 2, 3<sup>o</sup>) en 6<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen in de Lidstaat waar de dierenarts gevestigd is;

— de dierenarts moet de geneesmiddelen in de oorspronkelijke verpakking van de fabrikant vervoeren;

— in het geval van toediening aan voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten moeten de geneesmiddelen kwalitatief en kwantitatief dezelfde actieve substanties bevatten als die welke overeenkomstig de artikelen 144 en 229 van dit besluit en, in voorkomend geval, overeenkomstig artikel 6quater, § 2, 4<sup>o</sup>), van de wet op de geneesmiddelen, in België zijn vergund of toegelaten;

— de dierenarts die in België diensten verricht stelt zich op de hoogte van de in België toepasselijke goede veterinaire praktijken en neemt de wachttijd die op het etiket van het betrokken geneesmiddel staat in acht, tenzij hij redelijkerwijs kan worden geacht te weten dat op basis van de in België toepasselijke goede veterinaire praktijken een langere wachttijd zou moeten worden voorgeschreven;

— de dierenarts mag geen geneesmiddelen verschaffen aan de verantwoordelijken van de in België behandelde dieren;

— de dierenarts moet gedetailleerde registers bijhouden over de behandelde dieren, de diagnose, de toegediende doses, de duur van de behandeling en de in acht genomen wachttijd. Hij moet die registers tenminste drie jaar voor inspectie ter beschikking houden van het FAGG;

— het gamma en de hoeveelheid van de door de dierenarts vervoerde geneesmiddelen mogen de dagelijkse behoeften van voor een goede diergeneeskundige praktijk algemeen vereiste niveau niet overschrijden.

**Art. 234.** In toepassing van artikel 12bis, § 1, vierde lid, van de wet op de geneesmiddelen kan een persoon gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek geneesmiddelen fractioneren op basis van een voorschrift of op basis van een bestelbon van een dierenarts alsook een persoon gemachtigd geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren kan geneesmiddelen fractioneren indien aan de volgende voorwaarden is voldaan :

— er bestaat geen adequate primaire verpakkingsgrootte van het geneesmiddel, vergund en in de handel in België, voor de duur van de behandeling waarvoor het voorgeschreven wordt of verschaft wordt met het oog op de directe toediening ervan;

— er wordt uitsluitend van grotere verpakkingen naar kleinere verpakkingen overgegaan;

— er wordt geen enkele wijziging aangebracht aan de eigenschappen van het geneesmiddel;

— de farmaceutische vorm van het geneesmiddel wordt niet veranderd;

— de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking wordt gerespecteerd.

§ 4. Lorsqu'un médecin vétérinaire a recours aux dispositions des §§ 1<sup>er</sup> et 2 du présent article, il tient un registre de toutes les informations appropriées, à savoir la date d'examen des animaux, l'identification du propriétaire, le nombre d'animaux traités, le diagnostic, les médicaments prescrits, les doses administrées, la durée du traitement ainsi que les temps d'attente recommandés. Il tient cette documentation à la disposition de l'AFMPS, à des fins d'inspection, pendant cinq ans au moins.

**Art. 232.** En application de l'article 12ter, alinéa 2, de la loi sur les médicaments, le grossiste-répartiteur visé à l'article 227 du Titre VII de la présente Partie peut livrer des médicaments qui ne sont pas autorisés tels que visés au Titre II de la présente Partie, aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public ou aux personnes habilitées à fournir des médicaments aux responsables des animaux ou, dans le cas des prémélanges médicamenteux, à des fabricants d'aliments médicamenteux autorisés tels que visés par l'arrêté royal du 16 janvier 2006 susmentionné, afin de satisfaire aux commandes en application des articles 230, § 1, b), ii), et 231, § 1, b), ii), à condition que les dispositions de l'article 228, alinéa 3, et de l'article 227, 4), du Titre VII de la présente Partie soient respectées.

**Art. 233.** Les conditions pour l'application de l'article 6quater, § 2, 7<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments sont les suivantes :

— le médicament a obtenu une AMM comme le prévoit l'article 144 du Titre II de la présente Partie, ou le médicament est autorisé dans l'Etat membre dans lequel le médecin vétérinaire est établi comme le prévoit l'article 6quater, § 2, 3<sup>o</sup>) et 6<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments;

— le médecin vétérinaire doit transporter les médicaments dans l'emballage original du fabricant;

— en cas d'administration à des animaux producteurs de denrées alimentaires, les médicaments doivent avoir la même composition qualitative et quantitative en termes de substances actives que les médicaments autorisés ou permis en Belgique conformément aux articles 144 et 229 du présent arrêté et, le cas échéant, conformément à l'article 6quater, § 2, 4<sup>o</sup>), de la loi sur les médicaments;

— le médecin vétérinaire prestataire de services en Belgique se renseigne sur les bonnes pratiques vétérinaires applicables en Belgique et veille au respect du temps d'attente spécifié sur l'étiquette du médicament concerné, à moins qu'il ne puisse raisonnablement être censé savoir qu'un temps d'attente plus long devrait être prescrit conformément aux bonnes pratiques vétérinaires applicables en Belgique;

— le médecin vétérinaire ne peut pas fournir des médicaments aux responsables des animaux traités en Belgique;

— le médecin vétérinaire tient des registres détaillés des animaux traités, du diagnostic, des médicaments administrés, de leur dosage, de la durée du traitement et du temps d'attente appliqué. Ces registres sont tenus à la disposition de l'AFMPS, à des fins d'inspection, pendant trois ans au moins;

— la gamme et la quantité des médicaments transportés par le médecin vétérinaire ne peuvent pas excéder le niveau généralement requis par les besoins quotidiens d'une bonne pratique vétérinaire.

**Art. 234.** En application de l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4, de la loi sur les médicaments, une personne habilitée à délivrer des médicaments au public, ainsi qu'une personne habilitée à fournir des médicaments aux responsables des animaux, peut fractionner des médicaments sur base d'une prescription ou d'un bon de commande d'un médecin vétérinaire, pour autant que les conditions suivantes soient remplies :

— il n'existe pas de taille de conditionnement primaire adéquate du médicament autorisé et mis sur le marché en Belgique, pour la durée du traitement pour lequel il est prescrit ou fourni en vue de son administration directe;

— le fractionnement consiste exclusivement en la division de grands conditionnements ou en la présentation en plus petits conditionnements;

— aucune modification n'est apportée aux propriétés du médicament;

— la forme pharmaceutique du médicament n'est pas modifiée;

— la date de péremption mentionnée sur le conditionnement est respectée.

**Art. 235.** § 1. In toepassing van artikel 12bis, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de houder van een vergunning bedoeld in artikel 201 van Titel VI van dit Deel, op verzoek van een apotheker een ex tempore bereiding uitvoeren en leveren op basis van een voorschrift van een dierenarts voor zover aan de hierna volgende voorwaarden wordt voldaan :

1) het betreft bereidingen op basis van :

- homeopathische geneesmiddelen;
- allergenen;
- parenterale elektrolytenoplossingen;

2) de houder van de vergunning beschikt over een vergunning voor die activiteit en beschikt over de adequate installaties en uitrusting voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding, die daartoe door vergunninghouder gevalideerd zijn;

3) de houder van de vergunning stelt een protocol op dat de onderrichtingen beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en bezorgd aan de apotheker die de uitbesteding heeft gevraagd. Het protocol vermeldt tevens de datum van de bereiding, de aanduiding van het type bereiding met opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de beschikbare gegevens inzake de vervaldatum;

4) voor de homeopathische geneesmiddelen, kan het protocol voorzien bij punt 3) vervangen worden door een algemeen protocol, in voorkomend geval opgesteld met verwijzing naar de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, naar de in de Lidstaten officieel in gebruik zijnde farmacopees. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en wordt ter beschikking gehouden van de apotheker die de uitbesteding gevraagd heeft. Het algemeen protocol bepaalt dat de datum van de bereiding en de aanduiding van het type bereiding met opgave van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling volgens de homeopathische traditie op de verpakking worden vermeld; deze gegevens inzake de samenstelling worden tevens vermeld op de bestelbon en/of de verzendnota;

5) de verpakking van de door de houder van de vergunning geleverde bereidingen vermeldt de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, alsook het lotnummer van de bereiding.

**Art. 236.** In toepassing van artikel 12bis, § 1, derde lid, van de wet op de geneesmiddelen, kan de houder van een vergunning bedoeld in artikel 201 van Titel VI van dit Deel, op verzoek van een apotheker geneesmiddelen fractioneren en deze leveren op basis van een voorschrift of op basis van een bestelbon van een dierenarts voor zover aan de hierna volgende voorwaarden wordt voldaan :

1) de in artikel 234 gestelde vereisten inzake fractionering zijn vervuld;

2) de houder van de vergunning beschikt over een vergunning voor die activiteit en beschikt over de adequate installaties en uitrusting voor de bereiding van de farmaceutische vorm van de uitbestede bereiding, die daartoe door vergunninghouder gevalideerd zijn;

3) de houder van de vergunning stelt een protocol op dat de onderrichtingen beschrijft ter verduidelijking van de te stellen handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de uit te voeren controles. Dit protocol wordt ondertekend door de bevoegde persoon van de houder van de vergunning en bezorgd aan de apotheker die de uitbesteding heeft gevraagd. Het protocol vermeldt tevens de datum van de fractionering, het type van fractionering alsook de beschikbare gegevens inzake de vervaldatum;

4) de verpakking van de door de houder van de vergunning geleverde geneesmiddelen vermeldt de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, alsook het lotnummer van de gefractioneerde geneesmiddelen.

#### TITEL IX. — Toezicht en sancties

**Art. 237.** § 1. De personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen oefenen de hun in die bepaling opgedragen taak uit door middel van herhaalde en zo nodig onaangekondigde inspecties. Indien monsters worden genomen worden deze ter controle voorgelegd hetzij aan een door de Minister of door een andere Lidstaat erkend laboratorium hetzij aan een officieel voor geneesmiddelencontroles erkend laboratorium. De monsters worden genomen overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 25 januari 1966 betreffende de wijze waarop en de voorwaarden waaronder de monsters van geneesmiddelen en van sommige andere stoffen worden genomen.

**Art. 235.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'une autorisation visée à l'article 201 du Titre VI de la présente Partie, peut, sur demande d'un pharmacien, exécuter et livrer une préparation ex tempore sur base d'une prescription d'un médecin vétérinaire, pour autant que les conditions énumérées ci-après soient remplies :

1) cela concerne les préparations suivantes :

- des médicaments homéopathiques;
- des allergènes;
- des solutions d'électrolytes à usage parentéral;

2) le titulaire de l'autorisation dispose d'une autorisation pour cette activité, et dispose de l'installation et de l'équipement adéquats pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée, et validés à cet effet par le titulaire de l'autorisation;

3) le titulaire de l'autorisation établit un protocole décrivant les instructions qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et remis au pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole mentionne également la date de la préparation, l'indication du type de préparation en indiquant la composition qualitative et quantitative et les données disponibles relatives à la date de péremption;

4) pour les médicaments homéopathiques, le protocole visé au point 3) peut être remplacé par un protocole général, le cas échéant, établi par référence à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, aux pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les Etats membres. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et tenu à disposition du pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole général indique que la date de la préparation et l'indication du type de préparation en indiquant la composition qualitative et quantitative selon la tradition homéopathique, sont mentionnés sur le conditionnement; ces données relatives à la composition figurent également sur le bon de commande et/ou la note d'envoi;

5) le conditionnement des préparations livrées par le titulaire de l'autorisation mentionne la composition qualitative et quantitative, ainsi que le numéro de lot de la préparation.

**Art. 236.** En application de l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 3, de la loi sur les médicaments, le titulaire d'une autorisation visée à l'article 201 du Titre VI de la présente Partie, peut, sur demande d'un pharmacien, fractionner des médicaments et les livrer sur base d'une prescription ou d'un bon de commande d'un médecin vétérinaire, pour autant que les conditions énumérées ci-après soient remplies :

1) les exigences prévues à l'article 234 concernant le fractionnement sont remplies;

2) le titulaire de l'autorisation dispose d'une autorisation pour cette activité, et dispose de l'installation et de l'équipement adéquats pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée, et validés à cet effet par le titulaire de l'autorisation;

3) le titulaire de l'autorisation établit un protocole décrivant les instructions qui précisent les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer. Ce protocole est signé par la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation et remis au pharmacien qui a demandé la délégation. Le protocole mentionne également la date du fractionnement, l'indication du type de fractionnement ainsi que les données disponibles relatives à la date de péremption;

4) le conditionnement des médicaments livrés par le titulaire de l'autorisation mentionne la composition qualitative et quantitative, ainsi que le numéro de lot des médicaments fractionnés.

#### TITRE IX. — Surveillance et sanctions

**Art. 237.** § 1<sup>er</sup>. Les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments exercent la tâche qui leur est confiée par cette disposition au moyen d'inspections répétées et, si nécessaire, non annoncées. Si des échantillons sont prélevés, ils sont soumis pour contrôle soit à un laboratoire agréé par le Ministre ou par un autre Etat membre, soit à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments. La prise d'échantillons est opérée conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 25 janvier 1966 relatif au mode et aux conditions de la prise d'échantillons de médicaments ainsi que de certaines autres substances.



§ 2. De houder van een VHB moet gedurende de termijn bedoeld in artikel 213, § 3 van Titel VI van dit Deel steeds een kopie van de controleverslagen ondertekend door de bevoegde persoon met het detail van de aangewende analysemethoden, alsook monsters zoals bedoeld in dat artikel op verzoek van het FAGG onmiddellijk kunnen overmaken voor ieder geneesmiddel dat hij in de handel brengt.

**Art. 238.** § 1. Indien de geneesmiddelen bedorven, ontaard, vervalten, vervalst, nagemaakt of niet conform de bepalingen van de wet op de geneesmiddelen of haar uitvoeringsbesluiten worden bevonden of in de gevallen waarin op grond van de artikelen 7, 8 of *8bis* van de wet op de geneesmiddelen maatregelen worden genomen is diegene die ze in de handel gebracht heeft verplicht binnen de termijn aangegeven in de kennisgeving van de vaststelling en uiterlijk binnen één maand na deze kennisgeving, op eigen kosten, de geneesmiddelen of de betrokken partij geneesmiddelen uit de handel te nemen en ze ter beschikking van het FAGG te houden. Hij kan zich niet verzetten tegen hun onmiddellijke weghaling door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen.

§ 2. De houder van een VHB die een beslissing genomen op basis van de artikelen 7, 8, of *8bis* van de wet op de geneesmiddelen moet uitvoeren is verplicht om onverwijld het FAGG op de hoogte te brengen van elke stap die door hem ondernomen is om het in de handel te brengen van het betrokken geneesmiddel op te schorten of het betrokken geneesmiddel uit de handel te nemen onder opgave van de redenen van elke stap die betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de gezondheid van mens of dier. Het FAGG stelt het Europees Bureau hiervan in kennis.

§ 3. Indien de houder van een VHB tijdelijk of definitief het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel stopzet, geeft hij bij de melding zoals voorzien in artikel 6, § 1*sexies*, van de wet op de geneesmiddelen daartoe de redenen aan. Indien deze stopzetting een probleem voor de gezondheid van mens of dier kan opleveren, maakt het FAGG deze informatie bekend op haar website.

**Art. 239.** Het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 12*bis* van de wet op de geneesmiddelen, de bepalingen van dit besluit en meer in het bijzonder van artikel 208 van Titel VI van dit Deel kan eveneens worden verricht op verzoek van de bevoegde instantie van een andere Lidstaat, de Europese Commissie of het Europees Bureau, ook indien de fabrikant in een derde land gevestigd is.

Voor het verkrijgen van een certificaat van goede fabricagepraktijk zoals bedoeld in artikel 208, en meer in het bijzonder in het geval van de vervaardiging van actieve substanties die als grondstof gebruikt worden, kan de inspectie tevens verricht worden op uitdrukkelijk verzoek van de fabrikant.

**Art. 240.** De personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen delen de inhoud van het verslag opgesteld overeenkomstig artikel 209 van Titel VI van dit Deel en in verband met de naleving van de bepalingen van artikel 208 mee aan de aanvrager of aan de vergunninghouder. Dit geldt eveneens indien de inspectie het toezicht op de naleving betreft van de bepalingen van de Titels V en VII van dit Deel.

**Art. 241.** Indien de inspectie het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 208 betreft, wordt een certificaat van goede fabricagepraktijk verleend indien de inspectie leidt tot de conclusie dat de in dat artikel bedoelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen nageleefd worden.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing inzake de aanvraag voor een certificaat binnen de 90 dagen te rekenen vanaf de laatste dag van de inspectie.

Deze bepalingen zijn eveneens van toepassing indien de inspectie wordt uitgevoerd in het kader van de procedure voor het verkrijgen van een certificaat van overeenstemming met de monografieën van de Europese Farmacopee.

Deze certificaten worden verleend overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekend gemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie » zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

**Art. 242.** Op verzoek van de bevoegde instantie van een andere Lidstaat deelt het FAGG de inspectieverslagen bedoeld in artikel 240 mee aan deze instantie.

De conclusies getrokken in inspectieverslagen opgesteld door de bevoegde instanties van andere Lidstaten worden erkend.

Indien in uitzonderlijke omstandigheden om redenen van bescherming van de gezondheid van mensen of dieren, de Minister of zijn afgevaardigde van oordeel is dat hij de conclusies getrokken in inspectieverslagen bedoeld in het tweede lid niet kan aanvaarden, stelt hij de Europese Commissie en het Europees Bureau hiervan in kennis.

§ 2. Le titulaire d'une AMM doit pouvoir, à tout moment pendant le délai visé à l'article 213, § 3 du Titre VI de la présente Partie, fournir immédiatement à la demande de l'AFMPS une copie des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée avec le détail des méthodes analytiques utilisées, ainsi que des échantillons tels que visés à cet article pour chaque médicament qu'il met sur le marché.

**Art. 238.** § 1<sup>er</sup>. Si les médicaments sont trouvés avariés, altérés, périmés, falsifiés, imités ou non conformes aux dispositions de la loi sur les médicaments ou de ses arrêtés d'exécution, ou dans les cas où des mesures sont prises en vertu des articles 7, 8 ou *8bis* de la loi sur les médicaments, celui qui les a mis sur le marché est obligé de retirer du marché, à ses frais, ces médicaments ou le lot concerné dans le délai précisé dans la notification de la constatation, et au plus tard dans un délai d'un mois à partir de cette notification, et de les tenir à la disposition de l'AFMPS. Il ne peut pas s'opposer à leur enlèvement immédiat par les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

§ 2. Le titulaire d'une AMM qui doit exécuter une décision prise sur base des articles 7, 8 ou *8bis* de la loi sur les médicaments, est tenu de notifier immédiatement à l'AFMPS toute action qu'il a engagée pour suspendre ou retirer le médicament concerné du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé humaine ou animale. L'AFMPS en informe l'Agence européenne.

§ 3. Si le titulaire d'une AMM ne met plus le médicament concerné sur le marché, de manière temporaire ou définitive, il en communique les raisons au moyen de la notification prévue à l'article 6, § 1*sexies*, de la loi sur les médicaments. Si ce retrait est susceptible de causer un problème pour la santé humaine ou animale, l'AFMPS publie cette information sur son site web.

**Art. 239.** La surveillance du respect des dispositions de l'article 12*bis* de la loi sur les médicaments et des dispositions du présent arrêté, notamment de l'article 208 du Titre VI de la présente Partie, peut également s'effectuer sur demande de l'autorité compétente d'un autre Etat membre, de la Commission européenne ou de l'Agence européenne, même si le fabricant est établi dans un pays tiers.

Pour l'obtention d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication telles que visées à l'article 208, et notamment dans le cas de fabrication de substances actives utilisées comme matière première, l'inspection peut également être effectuée sur demande formelle du fabricant.

**Art. 240.** Les personnes visées à l'article 14, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments communiquent le contenu du rapport établi conformément à l'article 209 du Titre VI de la présente Partie et concernant le respect des dispositions de l'article 208, au demandeur ou au titulaire de l'autorisation. Cette disposition s'applique également si l'inspection concerne la surveillance du respect des dispositions des Titres V et VII de la présente Partie.

**Art. 241.** Lorsque l'inspection concerne la surveillance du respect des dispositions de l'article 208, un certificat de bonnes pratiques de fabrication est octroyé si l'inspection amène à la conclusion que les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments visés à cet article sont respectés.

Le Ministre ou son délégué prend une décision sur la demande d'un certificat dans les 90 jours à compter du dernier jour de l'inspection.

Ces dispositions s'appliquent également lorsque l'inspection est effectuée dans le cadre de la procédure d'obtention d'un certificat de conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne.

Ces certificats sont octroyés conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

**Art. 242.** A la demande d'une autorité compétente d'un autre Etat membre, l'AFMPS communique les rapports d'inspection visés à l'article 240 à cette autorité.

Les conclusions rendues dans des rapports d'inspection établis par les autorités compétentes d'autres Etats membres sont reconnues.

Si, dans des circonstances exceptionnelles, pour des raisons ayant trait à la protection de la santé humaine ou animale, le Ministre ou son délégué est d'avis qu'il ne peut pas accepter les conclusions rendues dans les rapports d'inspection visés à l'alinéa 2, il en informe immédiatement la Commission européenne et l'Agence européenne.

**Art. 243.** Op verzoek certificeert de Minister of zijn afgevaardigde dat de fabrikant de normen voor goede fabricagepraktijk volgt zoals bedoeld in Titel VI van dit Deel.

Deze certificaten worden verleend conform de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Ze hebben een geldigheidsduur van twee jaar.

**Art. 244.** Met het oog op uitvoer, certificeert de Minister of zijn afgevaardigde op aanvraag dat het geneesmiddel bestemd voor uitvoer vervaardigd werd conform de normen voor goede fabricagepraktijk.

In geval van uitvoer van een geneesmiddel waarvoor in België een VHB is verleend, verstrekt het FAGG samen met het uitvoercertificaat een goedgekeurde SKP zoals bedoeld in artikel 6, § 1<sup>quinquies</sup>, eerste lid, van de wet op de geneesmiddelen.

Deze certificaten worden verleend conform de geldende administratieve voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie.

**Art. 245.** § 1. In toepassing van artikel 12*bis*, § 2, van de wet op de geneesmiddelen kan een geneesmiddel waarvoor geen VHB is verleend in België uitgevoerd worden, mits het bekomen van een uitvoerdeclaratie verleend door de Minister of zijn afgevaardigde. Een aanvraag voor het bekomen van een uitvoerdeclaratie bevat volgende documenten en gegevens :

— naam, farmaceutische vorm en volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het betrokken geneesmiddel;

— een certificaat van goede fabricagepraktijk zoals bedoeld in artikel 241 verleend door de bevoegde instanties van een andere Lidstaat of een derde land waarmee de Europese Gemeenschap passende afspraken gemaakt om te waarborgen dat de fabrikant van het geneesmiddel normen voor goede fabricagepraktijk volgt die tenminste gelijkwaardig zijn aan die welke in het Gemeenschapsrecht zijn vastgelegd;

— een kopie van de vergunning voor vervaardiging voor de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel;

— contractuele modaliteiten met alle tussenkomende partijen betrokken bij het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel;

— indien de aanvrager de fabrikant is van het betrokken geneesmiddel, een verklaring waarin wordt uiteengezet waarom een dergelijke VHB niet beschikbaar is;

— een verklaring van de fabrikant waarin wordt uiteengezet dat de farmaceutische vorm van het betrokken geneesmiddel zal vervaardigd worden overeenkomstig de specificaties van de Europese Farmacopee of een andere officiële farmacopee die overeenstemt met de actuele kennis.

Het chemisch-farmaceutisch dossier conform bijlage II van dit besluit dient regelmatig te worden bijgewerkt en ter beschikking te worden gehouden van het FAGG. Op vraag van het FAGG, moet de houder van de uitvoerdeclaratie onmiddellijk het bijgewerkte chemisch-farmaceutisch dossier overmaken.

Op de buitenverpakking en op de primaire verpakking van deze geneesmiddelen moeten bovendien, indien het geneesmiddel niet vervaardigd werd in België, het land van herkomst waar het geneesmiddel vervaardigd werd alsook de naam van die fabrikant worden vermeld.

De Minister of zijn afgevaardigde deelt zijn beslissing aan de aanvrager mee binnen een termijn van 60 dagen na indiening van een geldige aanvraag. De Minister of zijn afgevaardigde kan eisen dat de aanvrager nadere inlichtingen verschafft over de in het eerste lid bedoelde documenten en gegevens. In dit geval wordt de termijn van 60 dagen opgeschort totdat de gevraagde inlichtingen verstrekt worden.

De uitvoerdeclaratie is geldig voor 5 jaar.

§ 2. Indien in uitvoering van de artikelen 7, 8 of 8*bis*, van de wet op de geneesmiddelen om redenen van bescherming van de gezondheid van mens of dier ten aanzien van geneesmiddelen met eenzelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in actieve substanties en met eenzelfde farmaceutische vorm een verbod tot levering, een schorsing van aflevering of een schorsing of intrekking van de VHB geldt, is de uitvoer niet toegelaten.

§ 3. De Minister of zijn afgevaardigde kan de uitvoerdeclaratie schorsen, intrekken of wijzigen op basis van de redenen bepaald in artikel 8*bis* van de wet op de geneesmiddelen met inachtneming van de bepalingen van artikel 246, § 1.

**Art. 243.** Le Ministre ou son délégué certifie, sur demande, que le fabricant respecte les règles de bonnes pratiques de fabrication telles que visées au Titre VI de la présente Partie.

Ces certificats sont octroyés conformément aux dispositions administratives de l'Organisation mondiale de la Santé qui sont en vigueur. Ils ont une durée de validité de deux ans.

**Art. 244.** A des fins d'exportation, le Ministre ou son délégué certifie, sur demande, que le médicament destiné à l'exportation a été fabriqué conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication.

En cas d'exportation d'un médicament pour lequel une AMM a été octroyée en Belgique, l'AFMPS fournit avec le certificat d'exportation, un RCP approuvé tel que visé à l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéa 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments.

Ces certificats sont octroyés conformément aux dispositions administratives de l'Organisation mondiale de la Santé qui sont en vigueur.

**Art. 245.** § 1<sup>er</sup>. En application de l'article 12*bis*, § 2, de la loi sur les médicaments un médicament pour lequel une AMM n'est pas octroyée en Belgique peut être exporté, à condition d'obtenir une déclaration d'exportation octroyée par le Ministre ou son délégué. La demande d'obtention d'une déclaration d'exportation contient les documents et les données suivants :

— les nom, forme pharmaceutique et composition qualitative et quantitative complète du médicament concerné;

— un certificat de bonnes pratiques de fabrication comme visé à l'article 241, octroyé par les autorités compétentes d'un autre Etat membre ou d'un pays tiers avec lequel la Communauté européenne a conclu des accords appropriés garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par le droit communautaire;

— une copie de l'autorisation de fabrication pour la forme pharmaceutique du médicament concerné;

— les modalités contractuelles avec tous les intervenants dans le processus de la mise sur le marché du médicament concerné;

— si le demandeur est le fabricant du médicament concerné, une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette AMM n'est pas disponible;

— une déclaration du fabricant indiquant que la forme pharmaceutique du médicament concerné sera produite conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne ou à celles d'une autre pharmacopée officielle correspondant à l'état actuel des connaissances.

Le dossier chimico-pharmaceutique conforme à l'annexe II du présent arrêté doit être tenu à jour et tenu à la disposition de l'AFMPS. En cas de demande de l'AFMPS, le titulaire de la déclaration d'exportation doit envoyer immédiatement le dossier chimico-pharmaceutique tenu à jour.

Si le médicament n'est pas fabriqué en Belgique, le pays d'origine où le médicament a été fabriqué, ainsi que le nom du fabricant, doivent figurer sur l'emballage extérieur et sur le conditionnement primaire de ces médicaments.

Le Ministre ou son délégué communique sa décision au demandeur dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de l'introduction d'une demande recevable. Le Ministre ou son délégué peut exiger du demandeur des informations complémentaires en ce qui concerne les documents et les données visés à l'alinéa 1<sup>er</sup>. Dans ce cas, le délai de 60 jours est suspendu jusqu'à ce que les informations soient fournies.

La déclaration d'exportation est valable pour 5 ans.

§ 2. L'exportation n'est pas autorisée si, en application des articles 7, 8 ou 8*bis* de la loi sur les médicaments, une interdiction de livraison, une suspension de délivrance ou une suspension ou un retrait d'AMM est prise pour des raisons de protection de la santé humaine ou animale à l'égard de médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et ayant la même forme pharmaceutique.

§ 3. Le Ministre ou son délégué peut suspendre, retirer ou modifier la déclaration d'exportation sur base des raisons fixées à l'article 8*bis* de la loi sur les médicaments, conformément aux dispositions de l'article 246, § 1<sup>er</sup>.

**Art. 246.** § 1. De intentie tot schorsing, intrekking of wijziging van een VHB zoals bedoeld in artikel 8bis van de wet op de geneesmiddelen wordt ter kennis gebracht van de houder van de VHB, die over een termijn van één maand beschikt om de Minister of zijn afgevaardigde een memorie voor te leggen met de argumenten die hij kan doen gelden of om zijn verzoek in te dienen om gehoord te worden. Bij ontstentenis, wordt de beslissing definitief na het verstrijken van deze termijn.

De Minister of zijn afgevaardigde neemt een beslissing binnen de twee maanden na het indienen van de memorie of nadat de houder van de VHB gehoord werd, op advies van de betrokken Commissie bedoeld in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I of in artikel 247 van Titel X van dit Deel en deelt zijn beslissing mee aan de houder van de VHB.

De houder van de VHB is verplicht het geneesmiddel uit de handel te nemen overeenkomstig de bepalingen van artikel 238.

§ 2. Het toezicht op de naleving van de bepalingen van artikel 6, § 1ter, vierde en vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen gebeurt overeenkomstig de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie.

#### TITEL X. — Administratieve structuur en werking

##### HOOFDSTUK I. — Administratieve structuur

**Art. 247.** Binnen het FAGG wordt in het kader van het verlenen van een VHB, naast de HCG bedoeld in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I, een Commissie opgericht bevoegd voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, hierna CGV genoemd.

**Art. 248.** § 1. De CGV wordt bijgestaan door een secretariaat dat wordt waargenomen door personeelsleden van het FAGG, aangewezen door de Minister of zijn afgevaardigde. Zij kan worden bijgestaan door andere personeelsleden van het FAGG.

§ 2. Het secretariaat is belast met het ondersteunen op technisch en administratief gebied van de CGV. In samenwerking met de voorzitter van de CGV staat het in voor de werking van de CGV en waakt het erover dat de termijnen die haar toebedeeld worden voor het verstrekken van advies, nageleefd worden. Het secretariaat is tevens belast met het vervullen van de opdrachten bedoeld in artikel 19quater van de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 249.** § 1. De CGV is samengesteld uit een voorzitter, een ondervoorzitter en tien andere leden door Ons benoemd.

§ 2. De CGV kan bij coöptatie maximaal vier bijkomende leden benoemen bij gebrek aan vertegenwoordiging of in geval van onvoldoende vertegenwoordiging van een voor de samenstelling van de CGV geschikte discipline zoals bedoeld in artikel 250.

De leden en gecoöpteerde leden worden gekozen op grond van hun specifieke wetenschappelijke bekwaamheid en deskundigheid.

**Art. 250.** De leden alsook de gecoöpteerde leden van de CGV worden gekozen in functie van hun kwalificatie in de volgende disciplines :

- toxicologie, farmacologie en farmacotherapie;
- vaccinologie;
- klinische diergeneeskunde inzake diersoorten bestemd voor de productie van levensmiddelen;
- klinische diergeneeskunde inzake niet voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoorten;
- analyse van geneesmiddelen;
- galenische farmacie.

**Art. 251.** In de CGV zijn bovendien van rechtswege lid met raadgevende stem :

- de Administrateur-generaal van het FAGG, of zijn afgevaardigde;
- de Directeur van het WIV of zijn afgevaardigde;
- de Directeur van het CODA of zijn afgevaardigde;

**Art. 246.** § 1<sup>er</sup>. L'intention de suspension, de retrait ou de modification d'une AMM, telle que visée à l'article 8bis de la loi sur les médicaments, est communiquée au titulaire de l'AMM qui dispose d'un délai d'un mois pour soumettre au Ministre ou à son délégué un mémoire contenant les arguments qu'il peut faire valoir ou pour introduire une demande de pouvoir être entendu. A défaut, la décision devient définitive à l'expiration de ce délai.

Le Ministre ou son délégué prend une décision dans les deux mois du dépôt du mémoire ou après que le titulaire de l'AMM a été entendu, sur avis de la Commission concernée visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la Ière Partie ou à l'article 247 du Titre X de la présente Partie, et communique sa décision au titulaire de l'AMM.

Le titulaire de l'AMM est tenu de retirer le médicament du marché conformément aux dispositions de l'article 238.

§ 2. La surveillance du respect des dispositions de l'article 6, § 1<sup>ter</sup>, alinéa 4 et 5, de la loi sur les médicaments s'effectue conformément aux lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne » telles qu'elles figurent dans la dernière version disponible.

#### TITRE X. — Structure et fonctionnement administratifs

##### CHAPITRE I<sup>er</sup>. — Structure administrative

**Art. 247.** Dans le cadre de l'octroi d'une AMM, outre la HCM visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la Ière Partie, est instaurée au sein de l'AFMPS une Commission compétente pour les médicaments à usage vétérinaire, ci-après dénommée CMV.

**Art. 248.** § 1<sup>er</sup>. La CMV est assistée par un secrétariat qui est assuré par des membres du personnel de l'AFMPS, désignés par le Ministre ou son délégué. Il peut être assisté par d'autres membres du personnel de l'AFMPS.

§ 2. Le secrétariat est chargé de soutenir la CMV sur le plan technique et administratif. En collaboration avec le président de la CMV, il assure le fonctionnement du CMV et veille au respect des délais qui lui sont impartis pour l'émission de ses avis. Le secrétariat est également chargé de remplir les missions prévues à l'article 19quater de la loi sur les médicaments.

**Art. 249.** § 1<sup>er</sup>. La CMV est composée d'un président, d'un vice-président et de dix autres membres nommés par Nous.

§ 2. La CMV peut nommer par cooptation au maximum quatre membres supplémentaires à défaut de représentation ou en cas de représentation insuffisante d'une discipline qui est visée à l'article 250 et qui est appropriée pour la composition de la CMV.

Les membres et membres cooptés sont choisis en fonction de leurs compétences et de leur expertise scientifique.

**Art. 250.** Les membres ainsi que les membres cooptés de la CMV sont choisis en fonction de leur qualification dans les disciplines suivantes :

- toxicologie, pharmacologie et pharmacothérapie;
- vaccinologie;
- médecine vétérinaire clinique relative aux espèces productrices de denrées alimentaires;
- médecine vétérinaire clinique relatives aux espèces non productrices de denrées alimentaires;
- analyse des médicaments;
- pharmacie galénique.

**Art. 251.** En outre, sont membres de droit avec voix consultative à la CMV :

- l'Administrateur général de l'AFMPS ou son délégué;
- le Directeur de l'ISSP ou son délégué;
- le Directeur du CERVA ou son délégué;



— de Directeur-generaal van het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle of zijn afgevaardigde, wanneer het advies een geneesmiddel betreft op basis van radio-isotopen of een geneesmiddel dat met ioniserende stralingen werd behandeld;

— de Directeur-generaal van het Directoraat-generaal Dier, Plant en Voeding van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu of zijn afgevaardigde.

**Art. 252.** De CGV kan voor de coördinatie van haar taken een Bureau oprichten. Het Bureau is samengesteld uit de voorzitter van de CGV, de ondervoorzitter, twee van haar leden en tenminste één van de leden van haar secretariaat. Het Bureau kan ter ondersteuning van de uitoefening van haar taken één of meerdere leden of deskundigen bedoeld in artikel 253 uitnodigen.

De CGV kan bovendien wetenschappelijke werkgroepen oprichten met het oog op de voorbereiding van het geven van haar advies. Deze werkgroepen kunnen samengesteld zijn uit leden van de verschillende Commissies opgericht binnen het FAGG, personeelsleden van het FAGG en externe deskundigen.

**Art. 253.** § 1. De leden van de CGV worden bijgestaan door deskundigen-evaluatoren, personeelsleden van het FAGG en interne deskundigen genoemd, die de evaluatie van de dossiers voorbereiden.

§ 2. Op voorstel van de CGV kan de Minister of zijn afgevaardigde de uitvoering van tijdelijke opdrachten of rapporten toevertrouwen aan onafhankelijke consultants, externe deskundigen genoemd, die gekozen worden in functie van hun kwalificatie in het te behandelen onderwerp.

§ 3. De deskundigen bedoeld in de §§ 1 en 2 nemen met raadgevende stem deel aan de werkzaamheden van de CGV indien ze daartoe opgeroepen worden.

Ze zijn onderworpen aan het naleven van dezelfde verplichtingen als de leden onder de voorwaarden bepaald in artikel 254.

**Art. 254.** Ieder lid van de CGV verbindt er zich toe :

— iedere inlichting waarvan hij naar aanleiding van zijn opdracht kennis krijgt vertrouwelijk te behandelen;

— de modaliteiten en vastgestelde termijnen na te leven om zijn rapporten in te dienen;

— deel te nemen aan de vergaderingen waarvoor hij wordt opgeroepen;

— op iedere vergadering van de CGV mededeling te doen van hun bijzondere belangen die zouden kunnen worden geacht afbreuk te doen aan hun onafhankelijkheid ten aanzien van de agendapunten.

**Art. 255.** § 1. De mandaten van de leden van de CGV hebben een duur van zes jaar en zijn hernieuwbaar.

Het lid dat minder dan de helft der zittingen per jaar bijwoont, verliest zijn mandaat.

Het mandaat neemt van rechtswege een einde de dag waarop het lid de leeftijd van zeventig jaar bereikt.

De persoon die wordt benoemd in vervanging van een lid beëindigt diens mandaat.

§ 2. De CGV beraadslaagt geldig indien ten minste de helft der stemgerechtigde leden aanwezig zijn.

De adviezen worden uitgebracht bij meerderheid der stemmen van de aanwezige leden met stemrecht. Bij staking van stemmen is de stem van de voorzitter beslissend.

§ 3. In dringende gevallen of in geval van noodzaak, kan de voorzitter van de CGV beslissen over te gaan tot een schriftelijke procedure om advies uit te brengen. De voorzitter bepaalt de termijn waarbinnen de leden hun advies dienen uit te brengen. Deze termijn bedraagt tenminste vijf werkdagen. Ieder lid dat binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter geen negatief advies heeft uitgebracht of geen blijk heeft gegeven om zich te onthouden, wordt geacht stilzwijgend positief advies te hebben uitgebracht. De adviezen worden uitgebracht in overeenstemming met het bepaalde in § 2, tweede lid.

Indien een lid binnen de termijn vastgelegd door de voorzitter om substantiële redenen verzoekt dat advies wordt uitgebracht in overeenstemming met § 2, eerste lid, kan de voorzitter de CGV bijeenroepen. Indien hij de CGV bijeenroept, dient dit te gebeuren binnen de vijf werkdagen.

— le Directeur général de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire ou son délégué, lorsque l'avis concerne un médicament à base de radio-isotopes ou un médicament traité par les radiations ionisantes;

— le Directeur général de la Direction générale Animaux, Végétaux et Alimentations du Service public fédéral Santé public, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement ou son délégué.

**Art. 252.** La CMV peut instaurer un Bureau pour la coordination de ses tâches. Le Bureau est composé du président de la CMV, du vice-président, de deux de ses membres et d'au moins un des membres de son secrétariat. Le Bureau peut, à l'appui de l'exécution de ses tâches, inviter un ou plusieurs membres ou experts visés à l'article 253.

En outre, la CMV peut instaurer des groupes de travail scientifiques en vue de préparer l'émission de ses avis. Ces groupes de travail peuvent être composés de membres des différentes Commissions instaurées au sein de l'AFMPS, de membres du personnel de l'AFMPS et d'experts externes.

**Art. 253.** § 1<sup>er</sup>. Les membres de la CMV sont assistés par des experts-évaluateurs qui sont membres du personnel de l'AFMPS et dénommés experts internes, et qui préparent l'évaluation des dossiers.

§ 2. Sur proposition de la CMV, le Ministre ou son délégué 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.

§ 3. Les experts visés aux §§ 1 et 2 participent avec voix consultative aux travaux de la CMV, lorsqu'ils y sont appelés.

Ils sont soumis au respect des mêmes engagements que les membres, dans les conditions prévues à l'article 254.

**Art. 254.** Les membres de la CMV s'engagent à :

— traiter confidentiellement tous les renseignements dont ils prendraient connaissance à l'occasion de leur mission;

— respecter les modalités et les délais déterminés pour la présentation des rapports;

— assister aux réunions auxquelles ils sont convoqués;

— déclarer, lors de chaque réunion de la CMV, leurs intérêts particuliers qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance eu égard aux points de l'ordre du jour.

**Art. 255.** § 1. Les mandats des membres de la CMV ont une durée de six ans et sont renouvelables.

Le membre qui assiste à moins de la moitié des séances par année est privé de son mandat.

Le mandat prend fin de plein droit le jour où le membre est âgé de septante ans.

La personne nommée en remplacement d'un membre achève le mandat de celui-ci.

§ 2. La CMV délibère valablement lorsqu'elle réunit au moins la moitié des membres ayant voix délibérative.

Les avis sont émis à la majorité des voix des membres ayant voix délibérative qui sont présents. En cas de parité des voix, la voix du président est prépondérante.

§ 3. En cas d'urgence ou de nécessité, le président de la CMV peut décider de recourir à une procédure écrite afin de rendre un avis. Le président fixe le délai dans lequel les membres doivent rendre leur avis. Ce délai comporte au moins 5 jours ouvrables. Les membres qui n'ont pas rendu d'avis négatif ou qui n'ont pas manifesté leur volonté de s'abstenir dans le délai fixé par le président, sont considérés comme ayant rendu un avis positif tacite. Les avis sont rendus conformément au § 2, alinéa 2.

Si, dans le délai fixé par le président, un membre demande pour des raisons substantielles que l'avis soit rendu conformément au § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, le président peut convoquer la CMV. Lorsqu'il convoque la CMV, il le fait dans les cinq jours ouvrables.

**Art. 256.** De CGV stelt een huishoudelijk reglement op dat aan de Minister wordt voorgelegd. Dit huishoudelijk reglement voorziet inzonderheid :

- de wijze waarop de gecoöpteerde leden worden gekozen;
- de procedure voor de vaststelling van adviezen in het kader van aanvragen tot VHB's of registraties;
- de procedure voor de vaststelling van adviezen in het kader van wetenschappelijk advies;
- een procedure voor de vaststelling van adviezen in spoedeisende gevallen overeenkomstig artikel 255, § 3, met name wanneer de aanvragen betrekking hebben op het markttoezicht en de geneesmiddelenbewaking;
- een procedure voor de werking van eventuele wetenschappelijke werkgroepen en indien van toepassing van haar Bureau.

**Art. 257.** De leden van de CGV, waarop het statuut van het rijkspersoneel niet toepasselijk is, hebben recht op :

1. terugbetaling van de reiskosten, overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 18 januari 1965 houdende algemene regeling inzake reiskosten;
2. vergoeding van verblijfkosten, overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 24 december 1964 tot vaststelling van de vergoedingen wegens verblijfkosten toegekend aan de leden van het personeel der ministeries;
3. presentiegeld volgens het tarief en onder de voorwaarden bepaald door de Minister.

Voor de toepassing van de bepalingen onder 1 en 2, worden die personen gelijkgesteld met de ambtenaren van niveau A 4 en A 5.

## HOOFDSTUK II. — *Administratieve werking*

**Art. 258.** Het secretariaat van de CGV bereidt de dagorde van de vergaderingen van de CGV voor. De data waarop de CGV, en eventueel haar Bureau, vergadert, worden jaarlijks vastgelegd en bekend gemaakt.

**Art. 259.** De CGV houdt een lijst bij van de externe deskundigen die zij consulteert voor het opstellen van adviezen of rapporten. Deze lijst wordt bekendgemaakt.

Voor de opdrachten die toevertrouwd worden aan externe deskundigen wordt een overeenkomst opgemaakt tussen het FAGG en de betrokkene, of eventueel diens werkgever. Zij worden vergoed overeenkomstig een schaal vastgesteld door de Minister.

De personen waarvan sprake in artikel 253, § 2, kunnen, op vertoon van honorariumstaten, worden vergoed voor het werk en de rapporten die hun door de CGV zijn opgedragen.

Die honorariumstaten moeten door de Minister of zijn afgevaardigde worden goedgekeurd.

**Art. 260.** De lijst van geneesmiddelen waarvoor een VHB of een TGV werd verleend of waarvan de VHB of TGV werd ingetrokken, wordt in het *Belgisch Staatsblad* bekendgemaakt.

**Art. 261.** Van de geneesmiddelen waarvoor een VHB werd verleend wordt tevens de SKP, de bijsluiters alsook het publiek beoordelingsrapport voor het publiek toegankelijk gemaakt via de website van het FAGG.

**Art. 262.** De documenten die bij een aanvraag voor een VHB gevoegd werden, worden na afloop van de procedure bedoeld in Titel II van dit Deel aan de aanvrager teruggegeven. Indien zij in papierversie werden ingediend, worden zij onder verzegelde vorm teruggegeven. Indien zij in elektronische versie werden ingediend, worden zij onder een elektronisch beveiligde vorm teruggegeven. De aanvrager dient, behalve in geval van weigering, deze documenten in dezelfde staat te bewaren en ze ter beschikking te houden van het FAGG.

**Art. 256.** La CMV établit un règlement d'ordre intérieur qui est soumis à l'approbation du Ministre. Ce règlement d'ordre intérieur prévoit notamment :

- les modalités de désignation des membres cooptés;
- la procédure d'adoption des avis dans le cadre des demandes d'AMM ou d'enregistrements;
- la procédure d'adoption des avis dans le cadre de l'avis scientifique;
- une procédure d'adoption d'avis en urgence, conformément à l'article 255, § 3, notamment si les demandes concernent la surveillance du marché et la pharmacovigilance;
- une procédure de fonctionnement des groupes de travail scientifiques éventuels et, s'il échet, de son Bureau.

**Art. 257.** Les membres de la CMV non soumis au statut des agents de l'Etat ont droit :

1. au remboursement des frais de parcours aux conditions visées par l'arrêté royal du 18 janvier 1965 portant réglementation générale en matière de frais de parcours;
2. à une indemnité de séjour aux conditions de l'arrêté royal du 24 décembre 1964 fixant les indemnités pour frais de séjour des membres du personnel des ministères;
3. à un jeton de présence au taux et dans les conditions fixées par le Ministre.

Pour l'application des dispositions visées sous 1 et 2, ces personnes sont assimilées aux fonctionnaires des niveaux A 4 et A 5.

## CHAPITRE II. — *Fonctionnement administratif*

**Art. 258.** Le secrétariat de la CMV prépare l'ordre du jour des réunions de la CMV. Les dates des réunions de la CMV, et éventuellement de son Bureau, sont fixées annuellement et rendues publiques.

**Art. 259.** La CMV établit une liste des experts externes qu'elle consulte pour élaborer des avis ou des rapports. Cette liste est rendue publique.

Pour les missions confiées aux experts externes, un contrat est rédigé entre l'AFMPS et la personne concernée, ou éventuellement son employeur. Ils sont rémunérés selon une échelle fixée par le Ministre.

Les personnes visées à l'article 253, § 2, peuvent être indemnisées, sur présentation d'états d'honoraires, pour les travaux et rapports dont la charge leur a été confiée par la CMV.

Le Ministre ou son délégué approuve ces états d'honoraires.

**Art. 260.** La liste des médicaments pour lesquels une AMM ou une ATU a été octroyée, ou dont l'AMM ou l'ATU a été retirée, est publiée au *Moniteur belge*.

**Art. 261.** Le RCP, la notice ainsi que le rapport public d'évaluation des médicaments pour lesquels une AMM a été octroyée sont également rendus accessibles au public via le site web de l'AFMPS.

**Art. 262.** Les documents joints à la demande d'AMM sont remis au demandeur au terme de la procédure visée au Titre II de la présente Partie. S'ils ont été introduits sous forme papier, ils sont remis sous forme scellée. S'ils ont été introduits sous forme électronique, ils sont remis sous une forme électronique sécurisée. Le demandeur doit, sauf en cas de refus, les conserver en l'état et les tenir à la disposition de l'AFMPS.

## DEEL III. — OVERGANG- EN SLOTBEPALINGEN

## Slotbepalingen

**Art. 263.** De overtredingen van de bepalingen van dit besluit worden gestraft met de straffen bepaald door de wet op de geneesmiddelen.

**Art. 264.** De volgende besluiten worden opgeheven :

1°) Het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 december 1960, 10 februari 1961, 12 juni 1962, 20 november 1962, 5 juni 1964, 26 augustus 1964, 21 februari 1967, 16 oktober 1967, 12 december 1969, 18 december 1970, 21 februari 1977, 12 december 1977, 13 januari 1983, 1 augustus 1985, 29 januari 1987, 27 juni 1988, vernietigd bij arrest van de Raad van State van 5 maart 1992, 14 augustus 1989, 20 december 1989, 12 juni 1991, 31 december 1992, gedeeltelijk vernietigd bij arrest van de Raad van State van 26 april 1996, 7 augustus 1995, 15 juli 1997, 3 mei 1999, 29 juni 1999, 17 augustus 1999, 5 september 2001, 8 november 2001, 27 februari 2003, 2 juli 2003, 4 maart 2004 en 30 juni 2004, voor wat betreft geneesmiddelen, met uitzondering van artikel 48ter, ingevoegd bij koninklijk besluit van 20 december 1989 en gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 8 november 2001 en 27 februari 2003, dat artikel 34bis wordt van het koninklijk besluit van 31 mei 1885 houdende goedkeuring der nieuwe onderrichtingen voor de geneesheren, de apothekers en de drogisten, met dien verstande dat de woorden « de artikelen 48 » vervangen worden door de woorden « artikel 105 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik » en met uitzondering van artikel 48, § 1, vierde lid, dat artikel 34ter wordt van bovenvermeld besluit van 31 mei 1885, met dien verstande dat deze bepaling wordt aangevuld als volgt : « De officina-apotheker bewaart deze artsenverklaringen gedurende tien jaar. »;

2°) Het koninklijk besluit van 19 mei 1964 betreffende de aanduiding van de wetenschappelijke autoriteiten bedoeld in de artikelen 6 en 7, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 1974;

3°) Het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 5 augustus 1985, 27 januari 1986, 16 april 1987, 6 juli 1987, 21 september 1987, 30 september 1987, 6 april 1988, 27 juni 1988, 17 maart 1989, 16 februari 1990, 21 mei 1991, 23 september 1991, 14 november 1991, 27 november 1992, 31 december 1992, 1 februari 1996, 19 april 1996, 13 december 1996, 21 oktober 1997, 19 augustus 1998, 23 juni 1999, 16 november 1999, 20 juli 2000, 12 maart 2002, 19 juni 2002, 22 augustus 2002, 4 maart 2004, 2 februari 2005 en 2 maart 2005, met uitzondering van artikel 25, §§ 1, 2, 3, 4, 4bis, 5, 6, 7, 8 en 9, met dien verstande dat § 4, punt a) wordt aangevuld met het volgende lid : « Deze retributie is niet van toepassing ingeval van wijzigingen type IA die wijzigingen zijn in de naam en/of het adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, van de fabrikant van de actieve substantie en van de fabrikant van het afgewerkt product » en dat in § 7, eerste lid de woorden « geregistreerd in België » vervangen worden door de woorden « vergund in België hetzij door de Minister of zijn afgevaardigde hetzij door de Europese Commissie » en in het zevende lid de woorden « de Minister » vervangen worden door de woorden « de Minister of zijn afgevaardigde », met uitzondering van artikel 26, met dien verstande dat de woorden « Algemene Farmaceutische Inspectie-Administratief Centrum-Vesaliusgebouw-1010 Brussel » vervangen worden door de woorden « Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten-Victor Hortaplein 40, bus 10-1060 Brussel » en met uitzondering van artikel 28bis, § 3, derde en vierde lid;

Het artikel 14 van het koninklijk besluit van 23 juni 1999 tot wijziging van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, blijft van toepassing;

4°) Het koninklijk besluit van 12 maart 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 6 juli 1987, 25 september 1992, 20 oktober 1994 en 7 november 2000;

5°) Het koninklijk besluit van 29 november 1995 houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen bestemd voor voedselproducerende dieren en die bepaalde farmacologisch werkzame substanties bevatten, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 24 augustus 2001;

6°) Het koninklijk besluit van 29 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor het voorschrijven van geneesmiddelen door de dierenarts;

7°) Het koninklijk besluit van 29 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de aflevering van diergeneesmiddelen;

## PARTIE III. — DISPOSITIONS ET FINALES

## Dispositions finales

**Art. 263.** Les infractions aux dispositions du présent arrêté sont punies des peines prévues par la loi sur les médicaments.

**Art. 264.** Les arrêtés suivants sont abrogés :

1°) L'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, modifié par les arrêtés royaux des 6 décembre 1960, 10 février 1961, 12 juin 1962, 20 novembre 1962, 5 juin 1964, 26 août 1964, 21 février 1967, 16 octobre 1967, 12 décembre 1969, 18 décembre 1970, 21 février 1977, 12 décembre 1977, 13 janvier 1983, 1 août 1985, 29 janvier 1987, 27 juin 1988, annulé par arrêt du Conseil d'Etat du 5 mars 1992, 14 août 1989, 20 décembre 1989, 12 juin 1991, 31 décembre 1992, annulé partiellement par arrêt du Conseil d'Etat du 26 avril 1996, 7 août 1995, 15 juillet 1997, 3 mai 1999, 29 juin 1999, 17 août 1999, 5 septembre 2001, 8 novembre 2001, 27 février 2003, 2 juillet 2003, 4 mars 2004 et 30 juin 2004, en ce qui concerne les médicaments, à l'exception de l'article 48ter, inséré par l'arrêté royal du 20 décembre 1989 et modifié par les arrêtés royaux des 8 novembre 2001 et 27 février 2003, qui devient l'article 34bis de l'arrêté royal du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes, étant entendu que dans cet article les mots « des articles 48 » sont remplacés par les mots « article 105 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et à usage vétérinaire » et à l'exception de l'article 48, § 1<sup>er</sup>, alinéa 4 qui devient article 34ter de l'arrêté du 31 mai 1885 susmentionné, étant entendu que cette disposition est complétée comme suit : « Le pharmacien d'officine conserve ces déclarations du médecin pendant dix ans. »;

2°) L'arrêté royal du 19 mai 1964 relatif à la désignation des autorités scientifiques visées aux articles 6 et 7 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 1974;

3°) L'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, modifié par les arrêtés royaux des 5 août 1985, 27 janvier 1986, 16 avril 1987, 6 juillet 1987, 21 septembre 1987, 30 septembre 1987, 6 avril 1988, 27 juin 1988, 17 mars 1989, 16 février 1990, 21 mai 1991, 23 septembre 1991, 14 novembre 1991, 27 novembre 1992, 31 décembre 1992, 1<sup>er</sup> février 1996, 19 avril 1996, 13 décembre 1996, 21 octobre 1997, 19 août 1998, 23 juin 1999, 16 novembre 1999, 20 juillet 2000, 12 mars 2002, 19 juin 2002, 22 août 2002, 4 mars 2004, 2 février 2005 et 2 mars 2005, à l'exception de l'article 25, §§ 1<sup>er</sup>, 2, 3, 4, 4bis, 5, 6, 7, 8 et 9, étant entendu que le § 4, point a) est complété par l'alinéa suivant : « Cette rétribution ne s'applique pas dans le cas des modifications type IA qui sont des modifications du nom et/ou de domicile du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du fabricant de la substance active et du fabricant du produit fini » et qu'au § 7, alinéa 1<sup>er</sup> les mots « enregistré en Belgique » sont remplacés par les mots « enregistré en Belgique soit par le Ministre ou son délégué soit par la Commission européenne » et qu'à l'alinéa 7 les mots « le Ministre » sont remplacés par les mots « le Ministre ou son délégué », à l'exception de l'article 26, étant entendu que les mots « Inspection générale de la Pharmacie-Centre administratif-Bâtiment Vesale-1010 Bruxelles » sont remplacés par les mots « Agence fédérale des Médicaments et des Produits de santé-Place Victor Horta 40, boîte 10, 1060 Bruxelles » et à l'exception de l'article 28bis, § 3, alinéas 3 et 4;

L'article 14 de l'arrêté royal du 23 juin 1999 modifiant l'arrêté du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, reste d'application;

4°) L'arrêté royal du 12 mars 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments vétérinaires, modifié par les arrêtés royaux des 6 juillet 1987, 25 septembre 1992, 20 octobre 1994 et 7 novembre 2000;

5°) L'arrêté royal du 29 novembre 1995 portant interdiction de la délivrance de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments et contenant certaines substances pharmacologiquement actives, modifié par l'arrêté royal du 24 août 2001;

6°) L'arrêté royal du 29 juin 1999 fixant les conditions de la prescription de médicaments par le médecin vétérinaire;

7°) L'arrêté royal du 29 juin 1999 fixant les conditions de la délivrance de médicaments vétérinaires;



8°) Het koninklijk besluit van 29 juni 1999 dat de voorwaarden en de modaliteiten van de invoer en van het in bezit hebben van bepaalde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik reglementeert, gewijzigd bij de koninklijke besluiten van 10 augustus 2005 en 2 juli 2006;

9°) Het ministerieel besluit van 15 februari 1983 betreffende de controle en de wijze van distributie van bepaalde geneesmiddelen, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 11 juli 2003 en het ministerieel besluit van 19 februari 2006;

10°) Het ministerieel besluit van 17 oktober 1995 tot uitvoering van artikel 20, 12° van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen.

#### Overgangsbepalingen

**Art. 265.** Voor de VHB's of registraties toegekend voor de inwerkingtreding van dit besluit dient de aanvraag tot hernieuwing zoals bedoeld in artikel 37 van Titel II van Deel I en artikel 172 van Titel II van Deel II slechts ingediend te worden drie maand voor het verstrijken van de geldigheid ervan. Deze maatregel is van toepassing tot 6 maanden na de inwerkingtreding van dit besluit.

**Art. 266.** Voor de VHB's of registraties toegekend vóór de inwerkingtreding van dit besluit of waarvoor een aanvraag werd ingediend voor 26 mei 2006 en waarover nog geen beslissing werd genomen door de Minister of zijn afgevaardigde op het moment van de inwerkingtreding van dit besluit, moet ten laatste binnen de vijf jaar na de inwerkingtreding van dit besluit voldaan worden aan de bepalingen van de artikelen 6 en 7 van Titel II van Deel I, de artikelen 53, §§ 2 en 3, en 55 van Titel III van Deel I, artikel 147 van Titel II van Deel II en artikel 182 van Titel III van Deel II. Echter, indien een wijziging van de voorwaarden van de VHB met betrekking tot de bepalingen van bovengenoemde artikelen wordt aangevraagd in het kader van de procedure bedoeld in artikel 33, § 2, van Titel II van Deel I en in artikel 168, § 2 van Titel II van Deel II en waarvoor de Belgische Staat wordt verzocht op te treden als referentielidstaat, moet bij die aanvraag de conformiteit met de bepalingen van die artikelen, aangetoond worden.

**Art. 267.** De houders van een vergunning voor antiseptica en de ontsmettingsstoffen die op basis van artikel 3, § 1, 7°, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen zijn goedgekeurd bij de inwerkingtreding van dit besluit, moeten ten laatste op 1 maart 2007 een aanvraag tot VHB indienen overeenkomstig dit besluit. Voor zover een aanvraag tot VHB op die datum werd ingediend, kunnen de geneesmiddelen die antiseptica en ontsmettingsstoffen bevatten en die werden goedgekeurd op basis van artikel 3, § 1, 7°, van bovenvermeld koninklijk besluit van 6 juni 1960 in de handel blijven totdat een beslissing werd genomen over de aanvraag tot VHB.

**Art. 268.** Voor de VHB's of registraties toegekend voor de inwerkingtreding van dit besluit die nog niet het voorwerp hebben uitgemaakt van een hernieuwing voor die datum en waarvoor geen afwijking van de periodiciteit voor de veiligheidsverslagen werd toegekend, kunnen de periodieke veiligheidsverslagen, behoudens op verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde, tot de eerstvolgende hernieuwing van de VHB of registratie blijven worden ingediend overeenkomstig het volgende schema : de eerste twee jaar na de verlening van de VHB of registratie om de zes maanden, de volgende twee jaar om het jaar en bij de hernieuwing.

Voor de VHB's of registraties toegekend voor de inwerkingtreding van dit besluit die reeds het voorwerp hebben uitgemaakt van een hernieuwing voor die datum of die nog niet het voorwerp hebben uitgemaakt van een hernieuwing voor die datum maar waarvoor, ingevolge een afwijking bekomen door de houder van de VHB of registratie voor de inwerkingtreding van dit besluit, het eerste periodiek veiligheidsverslag slechts moest ingediend worden bij de hernieuwing, moet een periodiek veiligheidsverslag worden ingediend ten laatste drie jaar na de inwerkingtreding van dit besluit, eventueel in het kader van de aanvraag tot vijfjaarlijkse hernieuwing.

**Art. 269.** De houders van een VHB of registratie verleend overeenkomstig artikel 1 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, dienen drie maand na de inwerkingtreding van dit besluit te melden of het geneesmiddel effectief in de handel wordt gebracht.

8°) L'arrêté royal du 29 juin 1999 déterminant les conditions et modalités d'importation et de détention de certains médicaments à usage vétérinaire, modifié par les arrêtés royaux des 10 août 2005 et 2 juillet 2006;

9°) L'arrêté ministériel du 15 février 1983 relatif au contrôle et au mode de distribution de certains médicaments, modifié par l'arrêté royal du 11 juillet 2003 et l'arrêté ministériel du 19 février 2006;

10°) L'arrêté ministériel du 17 octobre 1995 portant exécution de l'article 20, 12° de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.

#### Dispositions transitoires

**Art. 265.** En ce qui concerne les AMM ou les enregistrements octroyés avant l'entrée en vigueur du présent arrêté, la demande de renouvellement telle que visée à l'article 37 du Titre II de la 1<sup>re</sup> Partie et l'article 172 du Titre II de la Partie II, ne doit être introduite que 3 mois avant son échéance. Cette mesure est d'application jusqu'au 6<sup>e</sup> mois après l'entrée en vigueur du présent arrêté.

**Art. 266.** En ce qui concerne les AMM ou les enregistrements octroyés avant l'entrée en vigueur du présent arrêté, ou pour lesquels une demande a été introduite avant le 26 mai 2006 et pour lesquels le Ministre n'a pas encore rendu une décision au moment de l'entrée en vigueur du présent arrêté, les dispositions des articles 6 et 7 du Titre II de la 1<sup>re</sup> Partie, des articles 53, §§ 2 et 3, et 55 du titre III de la 1<sup>re</sup> Partie, de l'article 147 du titre II de la Partie II et de l'article 182 du Titre III de la Partie II doivent être respectés au plus tard dans les cinq ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté. Cependant, si une modification des termes de l'AMM concernant les dispositions des articles susmentionnés est demandée dans le cadre de la procédure visée à l'articles 33, § 2, du Titre II de la 1<sup>re</sup> Partie et à l'article 168, § 2, du Titre II de la Partie II, et pour laquelle on a demandé à l'Etat belge d'agir en qualité d'Etat membre de référence, la conformité aux dispositions de ces articles doit être démontrée lors de cette demande.

**Art. 267.** Les titulaires d'une autorisation pour des antiseptiques et des désinfectants qui ont été approuvés au moment de l'entrée en vigueur du présent arrêté sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation, doivent introduire une demande d'AMM conformément au présent arrêté au plus tard le 1<sup>er</sup> mars 2007. Pour autant qu'une demande d'AMM ait été introduite à cette date, les médicaments à base d'antiseptiques et de désinfectants qui ont été approuvés sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, peuvent rester sur le marché jusqu'à ce qu'il soit statué sur la demande d'AMM.

**Art. 268.** En ce qui concerne les AMM ou les enregistrements octroyés avant l'entrée en vigueur du présent arrêté qui n'ont pas encore fait l'objet d'un renouvellement avant cette date et pour lesquels aucune dérogation à la périodicité des rapports relatifs à la sécurité n'a été octroyée, les rapports périodiques relatifs à la sécurité peuvent, sauf en cas de demande du Ministre ou son délégué, continuer à être introduits selon la périodicité suivante : tous les six mois durant les deux premières années suivant l'octroi de l'AMM ou de l'enregistrement; annuellement les deux années suivantes et au moment du renouvellement.

En ce qui concerne les AMM ou les enregistrements octroyés avant l'entrée en vigueur du présent arrêté qui ont déjà fait l'objet d'un renouvellement avant cette date, ou qui n'ont pas encore fait l'objet d'un renouvellement avant cette date mais pour lesquels, suite à l'obtention par le titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement d'une dérogation avant l'entrée en vigueur du présent arrêté, le premier rapport relatif à la sécurité ne devait être introduit que lors du renouvellement, un rapport périodique relatif à la sécurité doit être introduit au plus tard trois ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté, le cas échéant dans le cadre de la demande du renouvellement quinquennal.

**Art. 269.** Les titulaires d'une AMM ou d'un enregistrement octroyé conformément à l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, doivent communiquer dans les trois mois après l'entrée en vigueur du présent arrêté si le médicament est effectivement mis sur le marché.

**Art. 270.** De houders van een vergunning voor de fabricage verleend op basis van artikel 2 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen alsook de aanvragers van dergelijke vergunning waarover nog geen beslissing werd genomen door de Minister of zijn afgevaardigde op het moment van de inwerkingtreding van dit besluit, moeten ten laatste binnen de vijf jaar na de inwerkingtreding van dit besluit voldoen aan de bepalingen van artikel 80 Titel VI van Deel I en van artikel 207 van Titel VI van Deel II voor wat betreft de actieve substanties die als grondstof worden gebruikt. Echter, indien een wijziging van de voorwaarden van de VHB met betrekking tot de wijziging van de fabrikant wordt aangevraagd in het kader van de procedure bedoeld in artikel 33, § 2, van Titel II van Deel I en in artikel 168, § 2, van Titel II van Deel II en waarvoor de Belgische Staat wordt verzocht op te treden als referentielidstaat, moet bij die aanvraag de conformiteit met die bepalingen van de artikelen 80 en 207 voor wat betreft de actieve substanties die als grondstof worden gebruikt, aangetoond worden.

**Art. 271.** De houders van een vergunning voor groothandel bedoeld in Titel VII van Deel I moeten ten laatste binnen de vijf jaar na de inwerkingtreding van dit besluit de bepalingen van de artikelen 94, 7), en 99 van Titel VII van Deel I naleven voor wat betreft de vermelding van het partijnummer in de registers.

**Art. 272.** De houders van een vergunning verleend op basis van artikel 4 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen die zowel geneesmiddelen voor menselijk gebruik als geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik verdelen, moeten ten laatste binnen de twee jaar na de inwerkingtreding van dit besluit deze vergunning laten aanpassen met het oog op de onderscheiden toepassing van de bepalingen van Titel VII van Deel I en Titel VII van Deel II.

**Art. 273.** Artikel 122, § 1, derde streepje, treedt in werking 1 jaar na de inwerkingtreding van dit besluit.

**Art. 274.** De apothekers die voor de inwerkingtreding van dit besluit aan een stage zijn begonnen zoals voorzien in artikel 12, § 1, 3°, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, kunnen, na het verwerven van de vereiste ervaring, worden ingeschreven op de lijst voorzien in artikel 84, § 1, van Titel VI van Deel I of in artikel 211, § 1 van Titel VI van Deel II overeenkomstig de bepalingen van die artikelen.

**Art. 275.** De houders van een registratie voor traditionele kruiden-geneesmiddelen bedoeld in Afdeling II, Hoofdstuk VI, Titel II van Deel I verleend op basis van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen moeten ten laatste op 30 april 2011 een aanvraag tot registratie of VHB indienen overeenkomstig dit besluit.

**Art. 276.** De uitvoer van geneesmiddelen bedoeld in artikel 120, § 2, van Titel IX van Deel I waarvoor bij de inwerkingtreding van dit besluit een declaratie werd verleend of aangevraagd op basis van artikel 3, § 1, 7°, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, is toegestaan zolang de declaratie verleend op basis van artikel 3, § 1, 7°, van bovenvermeld koninklijk besluit van 6 juni 1960 geldig is. Voor zover de houder van de declaratie verklaart binnen de 5 jaar na de inwerkingtreding van dit besluit een aanvraag tot vergunning, prekwificatie of advies zoals bedoeld in artikel 120, § 2, van Titel IX van Deel I in te dienen, kan de declaratie verlengd worden tot die datum. Voor zover een aanvraag tot vergunning, prekwificatie of advies zoals bedoeld in artikel 120, § 2, van dit besluit binnen de 5 jaar na de inwerkingtreding van dit besluit werd ingediend, kunnen de geneesmiddelen waarvoor een declaratie werd verleend op basis van artikel 3, § 1, 7°, van bovenvermeld koninklijk besluit van 6 juni 1960 of die werd verlengd op basis van dit artikel worden uitgevoerd totdat een beslissing werd genomen over de aanvraag tot vergunning, prekwificatie of advies.

**Art. 277.** De houders van een vergunning voor geneesmiddelen die op basis van artikel 3, § 1, 7°, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen zijn goedgekeurd bij de inwerkingtreding van dit besluit, moeten ten laatste binnen 1 jaar na de inwerkingtreding van dit besluit een aanvraag tot VHB indienen overeenkomstig dit besluit. Voor zover een aanvraag tot VHB op die datum werd ingediend, kunnen de geneesmiddelen die werden goedgekeurd op basis van artikel 3, § 1, 7°, van bovenvermeld koninklijk besluit van 6 juni 1960 in de handel blijven totdat een beslissing werd genomen over de aanvraag tot VHB. Indien de houder van de vergunning binnen hoger vermelde

**Art. 270.** Les titulaires d'une autorisation de fabrication octroyée sur base de l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, ainsi que les titulaires d'une telle autorisation pour laquelle le Ministre ou son délégué n'a pas encore rendu une décision au moment de l'entrée en vigueur du présent arrêté, doivent se conformer aux dispositions de l'article 80 du Titre VI de la Ière Partie et de l'article 207 du Titre VI de la Partie II en ce qui concerne les substances actives utilisées comme matières premières, au plus tard dans les cinq ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté. Cependant, si une modification des termes de l'AMM portant sur le changement du fabricant est demandée dans le cadre de la procédure visée à l'article 33, § 2, du Titre II de la Ière Partie et à l'article 168, § 2, du Titre II de la Partie II, et pour laquelle on a demandé à l'Etat belge d'agir en qualité d'Etat membre de référence, la conformité aux dispositions des articles 80 et 207 en ce qui concerne les substances actives utilisées comme matières premières doit être démontrée lors de cette demande.

**Art. 271.** Les titulaires d'une autorisation de distribution en gros visée au Titre VII de la Ière Partie doivent, au plus tard dans les cinq ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté, appliquer les dispositions des articles 94, 7), et 99 du Titre VII de la Ière Partie en ce qui concerne la mention du numéro de lot dans les registres.

**Art. 272.** Les titulaires d'une autorisation octroyée sur base de l'article 4 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, qui distribuent aussi bien des médicaments à usage humain que des médicaments à usage vétérinaire, doivent au plus tard dans les deux ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté faire adapter cette autorisation en vue de l'application diverse des dispositions du Titre VII de la Ière Partie et du Titre VII de la Partie II.

**Art. 273.** L'article 122, § 1<sup>er</sup>, troisième tiret, entre en vigueur 1 an après l'entrée en vigueur du présent arrêté.

**Art. 274.** Les pharmaciens qui ont commencé le stage tel que prévu à l'article 12, § 1<sup>er</sup>, 3°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, avant l'entrée en vigueur du présent arrêté, peuvent, après avoir acquis l'expérience requise, être inscrits à la liste visée à l'article 84, § 1<sup>er</sup>, du Titre VI de la Ière Partie et à l'article 211, § 1<sup>er</sup>, du Titre VI de la Partie II conformément aux dispositions de ces articles.

**Art. 275.** Les titulaires d'un enregistrement pour des médicaments traditionnels à base de plantes visés dans la Section II, Chapitre VI, Titre II de la Ière Partie, octroyé sur base de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, doivent introduire une demande d'enregistrement ou d'AMM conformément au présent arrêté au plus tard le 30 avril 2011.

**Art. 276.** L'exportation de médicaments visés à l'article 120, § 2, du Titre IX de la Ière Partie pour lesquels une déclaration a été octroyée ou demandée sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, au moment de l'entrée en vigueur du présent arrêté, est autorisée aussi longtemps que cette déclaration octroyée sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, est valable. Pour autant que le titulaire de la déclaration déclare qu'il introduira une demande d'autorisation, de préqualification ou d'avis telle que visée à l'article 120, § 2, du Titre IX de la Ière Partie dans les 5 ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté, la déclaration peut être prolongée jusqu'à cette date. Pour autant qu'une demande d'autorisation, de préqualification ou d'avis telle que visée à l'article 120, § 2, a été introduite dans les 5 ans après l'entrée en vigueur du présent arrêté, les médicaments pour lesquels une déclaration a été octroyée sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, ou qui a été prolongée sur base du présent article peuvent être exportés jusqu'à ce qu'une décision soit prise sur la demande d'autorisation, de préqualification ou d'avis.

**Art. 277.** Les titulaires d'une autorisation de médicaments approuvés au moment de l'entrée en vigueur du présent arrêté sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation, doivent introduire, au plus tard 1 an après l'entrée en vigueur du présent arrêté, une demande d'AMM conformément au présent arrêté. Pour autant qu'une demande d'AMM ait été introduite à cette date, les médicaments qui ont été approuvés sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, peuvent rester sur le marché jusqu'à ce qu'il soit statué sur la demande d'AMM. Si le titulaire de l'autorisation n'a pas introduit de demande d'AMM dans le délai

termijn geen aanvraag tot VHB heeft ingediend, wordt de vergunning verleend op basis van artikel 3, § 1, 7°, van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen van rechtswege ingetrokken. De houder van de vergunning is verplicht het geneesmiddel binnen de zes maand uit de handel te nemen.

**Art. 278.** De personen erkend als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking van geneesmiddelen op basis van de artikelen 28 sexes, § 3, en 28septies, § 3, van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, blijven erkend als verantwoordelijke voor de geneesmiddelenbewaking van geneesmiddelen voor de toepassing van de bepalingen van Titel V van Deel I en van Titel V van Deel II.

**Art. 279.** De personen erkend als bevoegde persoon inzake fabricage en invoer van geneesmiddelen op basis van artikel 15 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, blijven erkend als bevoegde persoon inzake fabricage en invoer van geneesmiddelen voor de toepassing van de bepalingen van Titel VI van Deel I en van Titel VI van Deel II.

**Art. 280.** § 1. De voorzitter, ondervoorzitter en de andere leden benoemd in de artikelen 1 en 2 van het koninklijk besluit van 22 oktober 2002 houdende benoeming van de leden van de Geneesmiddelencommissie worden bevestigd in hun benoeming als voorzitter, ondervoorzitter en andere leden van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, CGH, bedoeld in artikel 122, § 1, eerste streepje, van Titel X van Deel I tot ten laatste 1 november 2008.

§ 2. De voorzitter, ondervoorzitter en de andere leden benoemd in de artikelen 3 en 4 van het koninklijk besluit van 22 oktober 2002 houdende benoeming van de leden van de Geneesmiddelencommissie worden bevestigd in hun benoeming als voorzitter, ondervoorzitter en andere leden van de Commissie voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, CGV, bedoeld in artikel 247 van Titel X van Deel II tot ten laatste 1 november 2008.

**Art. 281.** De leden benoemd in het koninklijk besluit van 23 oktober 2001 tot benoeming van de leden van de Commissie voor Homeopatische Geneesmiddelen worden bevestigd in hun benoeming als leden van de Commissie voor homeopatische geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, HCG, bedoeld in artikel 122, § 1, tweede streepje, van Titel X van Deel I tot ten laatste 1 januari 2008.

**Art. 282.** De voorzitter, plaatsvervangend voorzitter en de afgevaardigde van de Directeur-generaal van het DG Geneesmiddelen benoemd in het koninklijk besluit van 27 februari 2003 houdende benoemingen bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen worden bevestigd in hun benoeming als voorzitter, plaatsvervangend voorzitter en afgevaardigde van de administrateur-generaal van het FAGG van de Commissie voor Advies bedoeld in artikel 122, § 2 van Titel X van Deel I tot laatste 1 januari 2008.

De werkende en de plaatsvervangende leden benoemd in het ministerieel besluit van 17 maart 2003 houdende benoemingen bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen worden bevestigd in hun benoeming als werkende en plaatsvervangende leden van de Commissie voor Advies bedoeld in artikel 122, § 2, van Titel X van Deel I tot ten laatste 1 januari 2008.

**Art. 283.** De presentiegelden voor de leden van de Commissies bedoeld in de artikelen 122 en 247 blijven bepaald volgens het tarief en onder de voorwaarden bepaald voor de leden van de Vaste Commissies van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin zolang geen uitvoering werd gegeven aan de bepalingen van de artikelen 135, eerste lid, 3, en 257, eerste lid, 3.

**Art. 284.** Dit besluit treedt in werking op 1 januari 2007.

**Art. 285.** Onze Minister van Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :  
De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

précité, l'autorisation octroyée sur base de l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation, est retirée de plein droit. Le titulaire de l'autorisation est tenu de retirer le médicament du marché dans les six mois.

**Art. 278.** Les personnes agréées comme responsable en matière de pharmacovigilance des médicaments sur base des articles 28sexies, § 3, et 28septies, § 3, de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, restent agréées comme personne responsable en matière de pharmacovigilance des médicaments pour l'application des dispositions du Titre V de la I<sup>re</sup> Partie et du Titre V de la Partie II.

**Art. 279.** Les personnes agréées comme personne qualifiée en matière de fabrication et d'importation des médicaments sur base de l'article 15 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation, restent agréées comme personne qualifiée en matière de fabrication et d'importation des médicaments pour l'application des dispositions du Titre VI de la I<sup>re</sup> Partie et du Titre VI de la Partie II.

**Art. 280.** § 1<sup>er</sup>. Le président, le vice-président et les autres membres nommés aux articles 1<sup>er</sup> et 2 de l'arrêté royal du 22 octobre 2002 portant nomination des membres de la Commission des médicaments, sont confirmés dans leur nomination comme président, vice-président et autres membres de la Commission pour les médicaments à usage humain, CMH, visée à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, premier tiret, du Titre X de la I<sup>ère</sup> Partie jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 2008 au plus tard.

§ 2. Le président, le vice-président et les autres membres nommés aux articles 3 et 4 de l'arrêté royal du 22 octobre 2002 portant nomination des membres de la Commission des médicaments sont confirmés dans leur nomination comme président, vice-président et autres membres de la Commission pour les médicaments à usage vétérinaire, CMV, visée à l'article 247 du Titre X de la Partie II jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 2008 au plus tard.

**Art. 281.** Les membres nommés à l'arrêté royal du 23 octobre 2001 portant nomination des membres de la Commission des Médicaments homéopathiques sont confirmés dans leur nomination comme membres de la Commission pour les médicaments homéopathiques à usage humain et à usage vétérinaire, HCM, visé à l'article 122, § 1<sup>er</sup>, deuxième tiret, du Titre X de la I<sup>ère</sup> Partie jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2008 au plus tard.

**Art. 282.** Le président, le président suppléant et le délégué du Directeur général de la DG Médicaments nommés à l'arrêté royal du 27 février 2003 portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation sont confirmés dans leur nomination comme président, président suppléant et délégué de l'Administrateur général de l'AFMPS de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2 du Titre X de la I<sup>ère</sup> Partie jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2008 au plus tard.

Les membres effectifs et suppléants nommés à l'arrêté ministériel du 17 mars 2003 portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation, sont confirmés dans leur nomination comme membres effectifs et suppléants de la Commission consultative visée à l'article 122, § 2, du Titre X de la Partie I<sup>ère</sup> jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2008 au plus tard.

**Art. 283.** Les jetons de présence pour les membres des Commissions visées aux articles 122 et 247 restent déterminés au taux et dans les conditions prévues en faveur des membres des Commissions permanentes du Ministère de la Santé publique et de la Famille, jusqu'à ce que les dispositions des articles 135, alinéa 1<sup>er</sup>, 3, et 257, alinéa 1<sup>er</sup>, 3, ne donnent plus lieu à une exécution.

**Art. 284.** Le présent arrêté entre en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2007.

**Art. 285.** Notre Ministre de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :  
Le Ministre de la Santé publique,  
R. DEMOTTE



## Bijlage I

**ANALYTISCHE, FARMACOLOGISCH-TOXICOLOGISCHE EN KLINISCHE NORMEN EN PROTOCOLLEN VOOR DE CONTROLE VAN GENEESMIDDELEN**

## INHOUDSOPGAVE

Inleiding en algemene beginselen

Deel 1 : Eisen voor gestandaardiseerde dossiers van VHB's

1. Module 1 : Administratieve informatie

1.1. Inhoudsopgave

1.2. Aanvraagformulier

1.3. SKP, etikettering en bijsluiter

1.3.1. SKP

1.3.2. Etikettering en bijsluiter

1.3.3. Model en monsters

1.3.4. SKP's die al in de Lidstaten zijn goedgekeurd

1.4. Informatie over deskundigen

1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen

1.6. Milieुरisicobeoordeling

2. Module 2 : Samenvattingen

2.1. Algemene Inhoudsopgave

2.2. Inleiding

2.3. Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit

2.4. Niet-klinisch overzicht

2.5. Klinisch overzicht

2.6. Niet-klinische samenvatting

2.7. Klinische samenvatting

3. Module 3 : Chemische, farmaceutische en biologische informatie over geneesmiddelen die chemische en/of biologische actieve substanties bevatten

3.1. Vorm en indeling

3.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen

3.2.1. Actieve substanties

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

3.2.1.2. Fabricageproces van de actieve substantie(s)

3.2.1.3. Typering van de actieve substanties

3.2.1.4. Controle van de actieve substanties

3.2.1.5. Referentienormen of - materialen

3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de actieve substantie

3.2.1.7. Houdbaarheid van de actieve substanties

3.2.2. Eindproduct

3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

3.2.2.2. Farmaceutische ontwikkeling

3.2.2.3. Fabricageproces van het eindproduct

3.2.2.4. Controle van de excipiënten

3.2.2.5. Controle van het eindproduct

3.2.2.6. Referentienormen of - materialen

3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct

3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

4. Module 4 : Verslagen van niet-klinische proeven

4.1. Vorm en indeling

4.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacokinetiek

4.2.3. Toxicologie

5. Module 5 : Verslagen van klinische proeven

5.1. Vorm en indeling

5.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen

5.2.1. Biofarmaceutische proeven

5.2.2. Farmacokinetisch relevante proeven waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt

5.2.3. Farmacokinetische proeven bij mensen

5.2.4. Farmacodynamische proeven bij mensen

5.2.5. Proeven naar werkzaamheid en veiligheid

5.2.5.1. Klinische proeven met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie

5.2.5.2. Klinische proeven zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische proeven

5.2.6. Ervaringen na het in de handel brengen

5.2.7. Statussen en lijsten van individuele patiënten

## Annexe I

**NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIERE D'ESSAIS DE MEDICAMENTS**

## TABLE DES MATIERES

Introduction et principes généraux

Partie 1 : Exigences du dossier standardisé de demande d'AMM

1. Module 1 : renseignements d'ordre administratif

1.1. Table des matières

1.2. Formulaire de la demande

1.3. RCP, étiquetage et notice

1.3.1. RCP

1.3.2. Etiquetage et notice

1.3.3. Maquettes et échantillons

1.3.4. RCP déjà approuvés dans les Etats membres

1.4. Informations concernant les experts

1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

1.6. Evaluation du risque pour l'environnement

2. Module 2 : Résumés

2.1. Table globale des matières

2.2. Introduction

2.3. Résumé global de la qualité

2.4. Résumé détaillé non-clinique

2.5. Résumé détaillé clinique

2.6. Résumé non-clinique

2.7. Résumé clinique

3. Module 3 : Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiques actives

3.1. Format et présentation

3.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

3.2.1. Substance(s) active(s)

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substances actives

3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

3.2.1.4. Contrôle de la ou des substances actives

3.2.1.5. Normes ou substances de référence

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

3.2.1.7. Stabilité de la ou des substances actives

3.2.2. Produit fini

3.2.2.1. Description et composition du produit fini

3.2.2.2. Développement pharmaceutique

3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

3.2.2.4. Contrôle des excipients

3.2.2.5. Contrôle du produit fini

3.2.2.6. Normes ou substances de référence

3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

3.2.2.8. Stabilité du produit fini

4. Module 4 : Rapports non-cliniques

4.1. Format et présentation

4.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

4.2.1. Pharmacologie

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.3. Toxicité

5. Module 5 : Rapports d'essais cliniques

5.1. Format et présentation

5.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

5.2.1. Rapports d'essais biopharmaceutiques

5.2.2. Rapports d'essais relatifs à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains

5.2.3. Rapports d'essais pharmacocinétiques chez l'homme

5.2.4. Rapports d'essais de pharmacodynamie chez l'homme

5.2.5. Rapports d'essais d'efficacité et de sécurité

5.2.5.1. Rapports d'essais cliniques contrôlés relatifs à l'indication invoquée

5.2.5.2. Rapports d'essais cliniques non contrôlés, rapports d'analyses de données issues de plus d'un essai et autres rapports d'essais cliniques

5.2.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché

5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients

## Deel II : Specifieke dossiers en eisen voor VHB's

1. Langdurig gebruik in de medische praktijk
2. In wezen gelijkwaardige geneesmiddelen
3. Aanvullende gegevens die in bijzondere situaties vereist zijn
4. Gelijkwaardige biologische geneesmiddelen
5. Combinatiegeneesmiddelen
6. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

## 7. Gemengde aanvragen

## Deel III : Bijzondere geneesmiddelen

1. Biologische geneesmiddelen
  - 1.1. Uit plasma bereide geneesmiddelen
  - 1.2. Vaccins
2. Radiofarmaceutica en uitgangsstoffen
  - 2.1. Radiofarmaceutica
  - 2.2. Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling
3. Homeopathische geneesmiddelen
4. Kruidengeneesmiddelen
5. Weesgeneesmiddelen

## Deel IV : Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

1. Geneesmiddelen voor genterapie (met menselijke en xenogene cellen)
  - 1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor genterapie
  - 1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3
2. Geneesmiddelen voor somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen)
3. Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (met menselijke en xenogene cellen) ten aanzien van de modules 4 en 5
  - 3.1. Module 4
  - 3.2. Module 5
    - 3.2.1. Humane farmacologische proeven en proeven naar werkzaamheid
    - 3.2.2. Veiligheid
4. Specifieke verklaring over geneesmiddelen voor xenotransplantatie

**INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN**

(1) De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 5 van dit besluit bij een aanvraag tot VHB worden gevoegd, worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en volgen de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », deel 2B, Notice to applicants, hierna NTA genoemd, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

(2) De gegevens en bescheiden worden in vijf modules ingediend : module 1 bevat administratieve gegevens die specifiek zijn voor de Europese Gemeenschap, module 2 bevat kwalitatieve, niet-klinische en klinische samenvattingen, module 3 bevat chemische, farmacologische en biologische informatie, module 4 bevat verslagen van niet-klinische proeven en module 5 bevat verslagen van klinische proeven. Deze indeling komt overeen met een gemeenschappelijk model voor alle ICH-regio's (Europese Gemeenschap, Verenigde Staten, Japan - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use). De vijf modules volgen strikt de vorm, de inhoud en de nummering die uitvoerig zijn beschreven in deel 2B van de bovengenoemde NTA.

(3) De CTD-indeling van de Europese Gemeenschap is van toepassing op alle soorten aanvragen tot VHB, ongeacht de toe te passen procedure (gecentraliseerde procedure, procedure inzake wederzijdse erkenning, gedecentraliseerde of nationale procedure) en ongeacht of het een volledige of een verkorte aanvraag betreft. Ook is de indeling van toepassing op alle soorten producten, met inbegrip van nieuwe chemische entiteiten (NCE's), radiofarmaceutica, plasmaderivaten, vaccins, kruidengeneesmiddelen enz.

(4) Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag tot VHB houdt de aanvrager ook rekening met de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen die door het CHMP zijn goedgekeurd en door het Europees Bureau zijn gepubliceerd en met de overige farmacologische richtsnoeren van de NTA.

## Partie II : Dossiers d'AMM et exigences spécifiques

1. Usage médical bien établi
2. Médicament essentiellement similaires
3. Données supplémentaires exigées dans des situations spécifiques
4. Médicaments biologiques similaires
5. Associations médicamenteuses fixes
6. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles
7. Demandes mixtes d'AMM

## Partie III : Médicaments particuliers

1. Médicaments biologiques
  - 1.1. Médicaments dérivés du plasma
  - 1.2. Vaccins
2. Radiopharmaceutiques et précurseurs
  - 2.1. Radiopharmaceutiques
  - 2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage
3. Médicaments homéopathiques
4. Médicaments à base de plantes
5. Médicaments orphelins

## Partie IV : Médicaments de thérapie innovante

1. Médicaments de thérapie génique (humains et xénogéniques)
  - 1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique
  - 1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3
2. Médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques)
3. Exigences spécifiques pour les médicaments (humains et xénogéniques) de thérapie cellulaire somatique et de thérapie génique concernant les modules 4 et 5
  - 3.1. Module 4
  - 3.2. Module 5
    - 3.2.1. Essais de pharmacologie humaine et efficacité
    - 3.2.2. Sécurité
4. Déclaration spécifique concernant les médicaments de xenotransplantation

**INTRODUCTION ET PRINCIPES GENERAUX**

(1) Les renseignements et les documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 5 du présent arrêté sont présentés conformément aux exigences de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans la « Réglementation des médicaments dans l'Union européenne », volume 2B, avis aux demandeurs, ci-après dénommé NTA, présentation et contenu du dossier, document technique commun (DTC).

(2) Les renseignements et documents sont présentés en cinq modules : le module 1 fournit les données administratives spécifiques communautaires, le module 2 fournit des résumés de qualité, non-cliniques et cliniques, le module 3 fournit des informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le module 4 fournit des rapports non-cliniques et le module 5 fournit des rapports d'essais cliniques. Cette présentation met en œuvre un format commun pour toutes les régions CIH Union européenne, Etats Unis d'Amérique, Japon - Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'AMM de produits pharmaceutiques à usage humain). Ces cinq modules sont présentés en respectant strictement le format, le contenu et le système de numérotation défini en détail dans le volume 2B du NTA.

(3) La présentation du DTC communautaire est applicable à tous les types de demandes d'AMM, indépendamment de la procédure à appliquer (à savoir procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée ou procédure nationale) ou du fait de savoir s'il s'agit d'une demande complète ou abrégée. Cette présentation est aussi applicable à tous les types de produits, notamment les nouvelles entités chimiques (NEC), les médicaments radiopharmaceutiques, les dérivés du plasma, les vaccins, les médicaments à base de plantes etc.

(4) Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'AMM, les demandeurs tiennent aussi compte des lignes directrices / notes explicatives scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments adoptées par le CHMP et publiées par l'Agence européenne, et des autres lignes directrices communautaires pharmaceutiques publiées dans le NTA.

(5) Op het kwalitatieve deel van het dossier (de chemische, farmaceutische en biologische informatie) zijn alle monografieën, met inbegrip van de algemene monografieën, en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing.

(6) Het fabricageproces moet voldoen aan de eisen van bijlage IV van dit besluit, inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen/Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, alsook aan de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken van produceren die de Europese Commissie in de NTA heeft gepubliceerd.

(7) Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel wordt bij de aanvraag gevoegd, ongeacht of deze voor het geneesmiddel gunstig dan wel ongunstig is. In het bijzonder worden alle relevante bijzonderheden vermeld van alle onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of proeven met betrekking tot het geneesmiddel en/of van volledige proeven betreffende therapeutische indicaties waarop de aanvraag geen betrekking heeft.

(8) Alle in de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische proeven moeten voldoen aan de eisen van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon/Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad 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. Buiten de Europese Gemeenschap uitgevoerde klinische proeven in verband met geneesmiddelen die bedoeld zijn om in de Europese Gemeenschap te worden gebruikt moeten, om bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking te worden genomen, ten aanzien van goede klinische praktijken en ethische beginselen zijn opgezet, uitgevoerd en beschreven op basis van beginselen die gelijkwaardig zijn aan de bepalingen van bovenvermelde wet van 7 mei 2004/bovenvermelde Richtlijn 2001/20/EG. Zij moeten bijvoorbeeld volgens de ethische beginselen van de Verklaring van Helsinki zijn uitgevoerd.

(9) Niet-klinische (farmacologisch-toxicologische) proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 6 maart 2002 tot vaststelling van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen/Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen en Richtlijn 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP).

(10) Alle dierproeven moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen van het koninklijk besluit van 14 november 1993 betreffende de bescherming van proefdieren/Richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

(11) Om toezicht te houden op de verhouding van voordelen en risico's worden alle nieuwe, niet in de oorspronkelijke aanvraag opgenomen gegevens en alle gegevens over de geneesmiddelenbewaking aan het FAGG, BCGH verstrekt. Nadat een VHB is verleend, worden alle veranderingen van de gegevens in het dossier overeenkomstig de bepalingen van de artikelen 33 tot en met 36 van dit besluit/bovenvermelde Verordeningen (EG) Nr. 1084/2003 en (EG) Nr. 1085/2003 alsook overeenkomstig de eisen van deel 9 van de NTA aan het FAGG, BCGH of, indien van toepassing, aan het Europees Bureau meegedeeld.

(5) Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables.

(6) Le processus de fabrication est conforme aux exigences de l'annexe IV du présent arrêté relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments de la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, publiés par la Commission dans le NTA, volume 4.

(7) Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Notamment, les renseignements pertinents sur chaque essai clinique ou toxicopharmacologique incomplet ou interrompu relatif au médicament et/ou les essais menés à bien concernant des indications thérapeutiques non couvertes par la demande sont à fournir.

(8) Tous les essais cliniques réalisés dans l'Union européenne doivent se conformer aux exigences de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine/Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil 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. Pour être pris en compte au cours de l'évaluation d'une demande, les essais cliniques réalisés en dehors de l'Union européenne qui concernent des médicaments destinés à être utilisés dans l'Union européenne sont conçus, mis en œuvre et donnent lieu à un rapport conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques applicables, sur la base de principes équivalents aux dispositions de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée/Directive 2001/20/CE susmentionnée. Ils sont réalisés conformément aux principes éthiques évoqués, par exemple, dans la déclaration d'Helsinki.

(9) Les essais (toxico-pharmacologiques) non-cliniques sont réalisés conformément aux dispositions en matière de bonnes pratiques de laboratoire établies dans l'arrêté royal du 6 mars 2002 fixant les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification de leur mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques la Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques et la Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

(10) Tous les essais sur les animaux doivent être réalisés conformément à l'arrêté royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales à la Directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

(11) Pour suivre l'évaluation bénéfice/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine et toute information de pharmacovigilance sont soumises à l'AFMPS, CBPH. Après l'octroi d'une AMM, toute modification des données du dossier est soumise à l'AFMPS ou, si d'application, à l'Agence européenne, conformément aux exigences des articles 33 à 36 du présent arrêté/Règlements (CE) N° 1084/2003 et (CE) N° 1085/2003 susmentionnés et aux exigences figurant dans le volume 9 du NTA.



Deze bijlage bestaat uit vier delen :

— deel I beschrijft de eisen ten aanzien van de vorm van de aanvraag, de SKP, de etikettering, de bijsluiting en de indeling voor standaardaanvragen (de modules 1 tot en met 5);

— deel II beschrijft de uitzonderingen voor «specifieke aanvragen», d.w.z. aanvragen betreffende langdurig gebruik in de medische praktijk, in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen, combinatiegeneesmiddelen, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen, uitzonderlijke omstandigheden en gemengde aanvragen (gedeeltelijk bibliografisch en gedeeltelijk eigen onderzoek);

— deel III betreft «bijzondere eisen voor aanvragen» voor biologische geneesmiddelen (plasmabasisdossier; vaccinantigebasisdossier), radiofarmaceutica, homeopathische geneesmiddelen, kruidengeneesmiddelen en weesgeneesmiddelen;

— deel IV betreft «geneesmiddelen voor geavanceerde therapie» en bevat specifieke eisen voor geneesmiddelen voor genterapie (met gebruikmaking van een menselijk autoloog of allogeen systeem, of een xenogeen systeem) en voor geneesmiddelen voor celtherapie van zowel menselijke als dierlijke oorsprong, alsook voor geneesmiddelen voor xenogene transplantatie.

## DEEL I : EISEN VOOR GESTANDAARDISEERDE DOSSIERS VAN VHB'S

### I. MODULE 1 : ADMINISTRATIEVE INFORMATIE

#### 1.1. Inhoudsopgave

Er wordt een volledige inhoudsopgave opgenomen van de modules 1 tot en met 5 van het dossier voor een VHB.

#### 1.2. Aanvraagformulier

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, worden de naam en de naam/namen van de actieve substantie(s) vermeld, alsook de farmaceutische vorm, de wijze van toediening, de dosering en de uiteindelijke aanbiedingsvorm, met inbegrip van de verpakking.

Verder worden de naam en het adres van de aanvrager vermeld, alsook de naam en het adres van de fabrikanten en van de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fabricagefasen (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de actieve substantie(s)), alsook, in voorkomend geval, de naam en het adres van de invoerder.

De aanvrager vermeldt ook het soort aanvraag en welke monsters eventueel zijn verstrekt.

Bij de administratieve gegevens voegt de aanvrager kopieën van de vergunning voor de vervaardiging, zoals gedefinieerd in artikel 74 van dit besluit, alsmede een lijst van landen waar een vergunning is verleend, kopieën van alle SKP's gedefinieerd in artikel 7 van dit besluit, zoals die door de Lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

Zoals op het aanvraagformulier is aangegeven, verstrekken de aanvragers onder meer bijzonderheden over het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, over de rechtsgrond van de aanvraag, over de voorgestelde houder van de VHB en de fabrikant(en), over de status van weesgeneesmiddelen, over wetenschappelijk advies en over pediatrie ontwikkelingsprogramma's.

#### 1.3. SKP, etikettering en bijsluiting

##### 1.3.1. SKP

De aanvrager stelt een SKP overeenkomstig artikel 7 van dit besluit voor.

##### 1.3.2. Etikettering en bijsluiting

De aanvrager stelt een tekst voor de etikettering van de primaire verpakking en de buitenverpakking, alsook voor de bijsluiting voor. Hierin worden alle verplichte elementen opgenomen die in de artikelen 53 en 55 van dit besluit voor de etikettering van geneesmiddelen en voor de bijsluiting zijn vermeld.

La présente annexe se divise en quatre parties :

— La partie I décrit le format de la demande, le RCP, l'étiquetage, la notice et les exigences de présentation pour les demandes standards (modules 1 à 5).

— La partie II prévoit une dérogation pour les « demandes spécifiques », à savoir l'usage médical bien établi, les médicaments essentiellement similaires, les associations fixes, les produits biologiques similaires, les circonstances exceptionnelles et les demandes mixtes (en partie bibliographique et en partie essais propres).

— La partie III traite des « demandes particulières » pour les médicaments biologiques (dossier permanent du plasma; dossier permanent de l'antigène vaccinant), radiopharmaceutiques, homéopathiques, à base de plantes, et les médicaments orphelins.

— La partie IV traite des « médicaments de thérapie innovante » et concerne les exigences spécifiques pour les médicaments de thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique), les médicaments de thérapie cellulaire d'origine tant humaine qu'animale et les médicaments de transplantation xénogénique.

## PARTIE I. — EXIGENCES DU DOSSIER STANDARDISE DE DEMANDE D'AMM

### I. MODULE 1 : RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

#### 1.1. Table des matières

Il y a lieu de présenter une table des matières exhaustive des modules 1 à 5 du dossier soumis au titre de la demande d'AMM.

#### 1.2. Formulaire de demande

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

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

Le demandeur indique le type de demande et, le cas échéant, quels échantillons sont aussi fournis.

Des copies de l'autorisation de fabrication définie à l'article 74 du présent arrêté, ainsi qu'une liste des pays où une autorisation a été accordée, des copies de tous les RCP conformément à l'article 7 du présent arrêté tels qu'approuvés par les Etats membres et une liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée sont à annexer aux renseignements administratifs.

Conformément aux indications du formulaire de demande, les demandeurs fournissent, notamment, des renseignements relatifs au médicament faisant l'objet de la demande, la base juridique de la demande, le titulaire et le ou les fabricant(s) proposé(s) pour l'AMM, des informations sur le statut de médicament orphelin, les avis scientifiques et le programme de développement pédiatrique.

#### 1.3. RCP, étiquetage et notice

##### 1.3.1. RCP

Le demandeur propose un RCP, conformément à l'article 7 du présent arrêté.

##### 1.3.2. Etiquetage et notice

Une proposition de texte pour l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et de la notice est à fournir. Ce texte comporte tous les renseignements obligatoires énumérés aux articles 53 et 55 du présent arrêté concernant l'étiquetage des médicaments à usage humain et la notice.

### 1.3.3. Model en monsters

De aanvrager verstrekt monsters en/of modellen van de primaire verpakking, van de buitenverpakking, van de etikettering en van de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

### 1.3.4. SKP's die al in de Lidstaten zijn goedgekeurd

Bij de administratieve gegevens van het aanvraagformulier voegt de aanvrager in voorkomend geval kopieën van alle SKP's overeenkomstig de artikelen 11 en 21 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, zoals die door de Lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

## 1.4. Informatie over de deskundigen

Overeenkomstig artikel 5, laatste lid, van dit besluit, moeten deskundigen uitvoerige verslagen verstrekken over hun bevindingen ten aanzien van de bescheiden en gegevens die het dossier voor een VHB vormen, en in het bijzonder ten aanzien van de modules 3, 4 en 5 (respectievelijk chemische, farmaceutische en biologische documentatie, niet-klinische documentatie en klinische documentatie). De deskundigen stellen de cruciale punten in verband met de kwaliteit van het geneesmiddel en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd aan de orde, waarbij alle voor de beoordeling relevante gegevens worden vermeld.

Aan deze eisen wordt voldaan door een algemene samenvatting betreffende de kwaliteit, een niet-klinisch overzicht (gegevens van bij dieren uitgevoerd onderzoek) en een klinisch overzicht te verstrekken, die in module 2 van het dossier van de aanvraag worden gevoegd. In module 1 wordt een door de deskundigen ondertekende verklaring opgenomen en wordt beknopte informatie gegeven over hun diploma's, opleiding en werkervaring. De deskundigen moeten beschikken over passende technische kwalificaties of beroepskwalificaties. Beroepsmatige banden tussen de deskundige en de aanvrager moeten worden vermeld.

## 1.5. Specifieke eisen voor andere soorten aanvragen

In deel II van deze bijlage zijn specifieke eisen voor andere soorten aanvragen opgenomen.

## 1.6. Milieurisicobeoordeling

Indien van toepassing, bevatten aanvragen tot VHB's een risicobeoordelingsoverzicht waarin de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik en/of de verwijdering van het geneesmiddel worden beoordeeld en worden voorstellen voor passende etiketteringsbepalingen gedaan. Ook wordt aandacht besteed aan het milieurisico dat verbonden is aan het vrijkomen van geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) bevatten of daaruit bestaan in de zin van het koninklijk besluit van 21 februari 2005 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu/Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad.

Informatie over het milieurisico wordt als aanhangsel bij module 1 gevoegd.

De informatie wordt overeenkomstig bovenvermeld besluit van 21 februari 2005/bovenvermelde Richtlijn 2001/18/EG weergegeven, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie over de tenuitvoerlegging van die richtlijn gepubliceerde richtsnoeren.

### 1.3.3. Maquettes et échantillons

Le demandeur fournit un échantillon et/ou des maquettes du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

### 1.3.4. RCP déjà approuvés dans les Etats membres

Sont soumises en annexe aux renseignements administratifs du formulaire de demande, des copies de tous les RCP visés aux articles 11 et 21 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain approuvés par des Etats membres, le cas échéant, et une liste des pays où une demande a été présentée.

## 1.4. Informations concernant les experts

Conformément aux dispositions de l'article 5, dernier alinéa, du présent arrêté, les experts doivent fournir des rapports détaillés de leurs observations sur les documents et les renseignements qui constituent le dossier de demande d'AMM et en particulier concernant les modules 3, 4 et 5 (respectivement documentation chimique, pharmaceutique et biologique, documentation non-clinique et documentation clinique). Les experts sont tenus de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Pour répondre à ces exigences, un résumé global de la qualité, un résumé détaillé non-clinique (données d'essais réalisés sur l'animal) et un résumé détaillé clinique inséré dans le module 2 du dossier de demande d'AMM sont à fournir. Une déclaration signée par les experts et une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles sont à présenter dans le module 1. Les experts possèdent des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont à déclarer.

## 1.5. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

Les exigences spécifiques pour différents types de demandes sont traitées dans la partie II de la présente annexe.

## 1.6. Evaluation du risque pour l'environnement

Le cas échéant, les demandes d'AMM comportent, sous forme de résumé détaillé, une évaluation des risques portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament et comportant des propositions pour des modalités d'étiquetage approprié. Le risque pour l'environnement lié à la dissémination de médicaments consistant en OGM (organismes génétiquement modifiés) ou en contenant au sens de l'arrêté royal du 21 février 2005 réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement de la Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil est traité.

L'information concernant le risque pour l'environnement apparaît sous forme d'annexe au module 1.

L'information est présentée conformément aux dispositions de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné de la Directive 2001/18/CE susmentionnée, en tenant compte de tous documents d'orientation publiés par la Commission en relation avec la mise en œuvre de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné de la Directive 2001/18/CE susmentionnée.

De informatie bestaat uit :

— een inleiding;

— een kopie van elke schriftelijke toestemming om voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden doelbewust GGO's in het milieu te introduceren, overeenkomstig deel B van bovenvermeld besluit van 21 februari 2005/bovenvermelde Richtlijn 2001/18/EG;

— de uit hoofde van de bijlagen II tot en met IV bij bovenvermeld besluit van 21 februari 2005/bovenvermelde Richtlijn 2001/18/EG vereiste informatie, met inbegrip van de detectie- en bepalingstechnieken en de unieke code van het GGO, plus alle aanvullende informatie over het GGO of het geneesmiddel die voor de beoordeling van het milieurisico van belang is;

— een milieurisicobeoordelingsrapport op grond van de in de bijlagen III en IV bij bovenvermeld besluit van 21 februari 2005/bovenvermelde Richtlijn 2001/18/EG genoemde informatie en overeenkomstig bijlage II bij bovenvermeld besluit van 21 februari 2005/bovenvermelde Richtlijn 2001/18/EG;

— een conclusie waarin, rekening houdend met de bovenstaande informatie en de milieurisicobeoordeling, een passende strategie voor risicobeheersing wordt voorgesteld met inbegrip van een plan voor toezicht na het in de handel brengen en bijzondere gegevens die in de SKP, de etikettering en de bijsluiter moeten worden opgenomen, voorzover relevant voor het GGO en voor het geneesmiddel;

— passende maatregelen om het publiek te informeren.

Tot slot worden een handtekening van de auteur met dagtekening, informatie over de diploma's, de opleiding en de werkervaring van de auteur en een verklaring over de band tussen de auteur en de aanvrager opgenomen.

## II. MODULE 2 : SAMENVATTINGEN

In deze module worden de in de modules 3, 4 en 5 van het dossier gepresenteerde chemische, farmaceutische en biologische gegevens, niet-klinische gegevens en klinische gegevens samengevat en worden de in artikel 5, laatste lid van dit besluit beschreven verslagen en overzichten opgenomen.

Cruciale punten worden aan de orde gesteld en geanalyseerd. Er worden feitelijke samenvattingen met tabellen gegeven. Deze verslagen bevatten verwijzingen naar de tabellen of de informatie in de uitgebreide documentatie van module 3 (chemische, farmaceutische en biologische documentatie), module 4 (niet-klinische documentatie) en module 5 (klinische documentatie).

De informatie in module 2 volgt de vorm, de inhoud en de nummering die in deel 2 van de NTA zijn beschreven. De overzichten en samenvattingen moeten voldoen aan de onderstaande basisbeginselen en eisen :

### 2.1. Algemene inhoudsopgave

Module 2 bevat een inhoudsopgave van de wetenschappelijke documentatie die in de modules 2 tot en met 5 is opgenomen.

### 2.2. Inleiding

Er wordt informatie gegeven over de farmacologische klasse, de werkingwijze en het voorgestelde klinische gebruik van het geneesmiddel waarvoor een VHB wordt aangevraagd.

### 2.3. Algemene samenvatting betreffende de kwaliteit

In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van de chemische, farmaceutische en biologische informatie.

Belangrijke cruciale parameters en aangelegenheden in verband met kwalitatieve aspecten worden benadrukt en indien van de toepasselijke richtsnoeren is afgeweken, wordt dit gemotiveerd. Dit document volgt het onderzoeksterrein en de hoofdlijnen van de desbetreffende gedetailleerde gegevens van module 3.

L'information comprend :

— une introduction;

— une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné de la Directive 2001/18/CE susmentionnée;

— l'information requise dans les annexes II à IV de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné Directive 2001/18/CE susmentionnée, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer le risque pour l'environnement;

— un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné de la Directive 2001/18/CE susmentionnée et conformément à l'annexe II de l'arrêté du 21 février 2005 susmentionné de la Directive 2001/18/CE susmentionnée;

— la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le RCP, l'étiquetage et la notice;

— des mesures appropriées pour informer le public.

Doivent figurer également une signature datée de l'auteur, la description de ses diplômes, de sa formation et de ses activités professionnelles, ainsi qu'une déclaration concernant ses liens avec le demandeur.

## II. MODULE 2 : RESUMES

Ce module a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3, 4 et 5 du dossier de demande d'AMM, et de fournir les rapports/résumés détaillés décrits à l'article 5, dernier alinéa du présent arrêté.

Les points critiques sont traités et analysés. Des résumés factuels comportant des formats tabulaires sont fournis. Ces rapports fournissent des références croisées aux formats tabulaires ou à l'information contenue dans la documentation principale présentée dans le module 3 (documentation chimique, pharmaceutique et biologique), le module 4 (documentation non-clinique) et le module 5 (documentation clinique).

L'information contenue dans le module 2 est présentée conformément au format, au contenu et au système de numérotation définis dans le volume 2 du NTA. Ces résumés détaillés et résumés respectent les principes et exigences fondamentaux établis ci-dessous :

### 2.1. Table globale des matières

Le module 2 contient une table des matières de la documentation scientifique soumise dans les modules 2 à 5.

### 2.2. Introduction

L'information sur la classe pharmacologique, le mode d'action et l'utilisation clinique proposée du médicament pour lequel une AMM est demandée, est fournie.

### 2.3. Résumé global de la qualité

Un résumé global de la qualité passe en revue l'information liée aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques.

Les paramètres et les points critiques essentiels relatifs aux aspects de la qualité sont mis en évidence, et les cas où les lignes directrices pertinentes ne sont pas suivies font l'objet d'une justification. La portée et les contours de ce document reflètent ceux des données détaillées correspondantes présentées dans le module 3.



#### 2.4. Niet-klinisch overzicht

Er wordt een geïntegreerde en kritische beoordeling van de niet-klinische evaluatie van het geneesmiddel bij dieren/in vitro gegeven. Ook worden de controlestrategie en de afwijkingen van de toepasselijke richtsnoeren besproken en gemotiveerd.

Behalve bij biologische geneesmiddelen, wordt een beoordeling van de onzuiverheden en afbraakproducten met hun potentiële farmacologische en toxicologische effecten gegeven. Besproken wordt wat de gevolgen kunnen zijn van verschillen in chiraliteit, chemische vorm en onzuiverheidsprofielen tussen de bij het niet-klinische onderzoek gebruikte stof en het product dat in de handel wordt gebracht.

Bij biologische geneesmiddelen wordt beoordeeld in hoeverre het bij het niet-klinische en het klinische onderzoek gebruikte materiaal en het geneesmiddel dat in de handel wordt gebracht vergelijkbaar zijn.

Van nieuwe excipiënten wordt een specifieke veiligheidsbeoordeling gemaakt.

De met niet-klinisch onderzoek aangetoonde kenmerken van het geneesmiddel worden gedefinieerd en besproken wordt wat de gevolgen zijn van de bevindingen voor de veiligheid van het geneesmiddel voor het beoogde klinische gebruik bij mensen.

#### 2.5. Klinisch overzicht

Het klinische overzicht geeft een kritische analyse van de klinische gegevens die in de klinische samenvatting en in module 5 zijn opgenomen. Er wordt ingegaan op de aanpak van de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief kritische opzet van het onderzoek, op beslissingen in verband met het onderzoek en op de onderzoeksresultaten.

Er wordt een beknopt overzicht gegeven van de klinische bevindingen, inclusief belangrijke beperkingen en een beoordeling van de voordelen en risico's op basis van de conclusies van het klinische onderzoek. Er wordt een interpretatie gegeven van de wijze waarop de bevindingen ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid de voorgestelde dosis- en doelgroepaanduidingen ondersteunen, alsook een beoordeling van de wijze waarop de SKP en andere methodes de voordelen optimaliseren en de risico's beheersen.

Vraagstukken in verband met de werkzaamheid of veiligheid die zich bij de ontwikkeling hebben voorgedaan en onopgeloste vraagstukken worden uiteengezet.

#### 2.6. Niet-klinische samenvatting

De resultaten van de bij dieren/in vitro uitgevoerde farmacologische, farmacokinetische en toxicologische proeven worden als feitelijke uitgeschreven samenvattingen en in tabelvorm in de volgende volgorde weergegeven :

- inleiding;
- farmacologische samenvatting (uitgeschreven);
- farmacologische samenvatting (tabel);
- farmacokinetische samenvatting (uitgeschreven);
- farmacokinetische samenvatting (tabel);
- toxicologische samenvatting (uitgeschreven);
- toxicologische samenvatting (tabel).

#### 2.7. Klinische samenvatting

Er wordt een gedetailleerde, feitelijke samenvatting gegeven van de in module 5 opgenomen klinische informatie over het geneesmiddel. De resultaten van alle biofarmaceutische proeven, van klinische farmacologische proeven en van klinische proeven naar de werkzaamheid en de veiligheid worden erin opgenomen. Een synopsis van de afzonderlijke proeven is vereist.

#### 2.4. Résumé détaillé non-clinique

Il est exigé une évaluation intégrée et critique de l'évaluation non-clinique du médicament chez l'animal/in vitro. Ce résumé détaillé comprend une discussion et une justification de la stratégie des essais et de toute divergence par rapport aux lignes directrices pertinentes.

Sauf pour les médicaments biologiques, le document comporte une évaluation des impuretés et des produits de dégradation et de leurs effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels. Les implications de toutes différences dans le pouvoir rotatoire, la forme chimique et le profil d'impureté entre le composé utilisé dans les essais non-cliniques et le produit destiné à être mis sur le marché sont discutées.

Pour les médicaments biologiques, la comparabilité du matériel utilisé dans les essais non-cliniques, les essais cliniques et le médicament destiné à être mis sur le marché fait l'objet d'une évaluation.

Tout excipient nouveau fait l'objet d'une évaluation spécifique au regard de la sécurité.

Les caractéristiques du médicament démontrées par les essais non-cliniques sont définies et les implications des résultats pour la sécurité du médicament au regard de l'usage en clinique proposé chez l'homme sont discutées.

#### 2.5. Résumé clinique détaillé

Le résumé clinique détaillé a pour objet de fournir une analyse critique des données cliniques figurant dans le résumé clinique et le module 5. La démarche par rapport au développement clinique du médicament, y compris la conception de l'essai critique, les décisions relatives aux essais et la réalisation de ces dernières, est présentée.

Il est fourni un bref résumé des observations cliniques, y compris des limitations importantes et une évaluation des bénéfices et risques sur base des conclusions des essais cliniques. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées, ainsi qu'une évaluation de la façon dont le RCP et d'autres démarches sont de nature à optimiser les bénéfices et gérer les risques.

Les questions d'efficacité ou de sécurité rencontrées dans le développement et les questions restées sans solution sont expliquées.

#### 2.6. Résumé non-clinique

Les résultats des essais de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie réalisés chez l'animal/in vitro sont fournis sous forme de résumés factuels écrits et tabulaires présentés dans l'ordre suivant :

- Introduction
- Résumé écrit de pharmacologie
- Résumé de pharmacologie sous forme de tableau
- Résumé écrit de pharmacocinétique
- Résumé de pharmacocinétique sous forme de tableau
- Résumé écrit de toxicologie
- Résumé de toxicologie sous forme de tableau.

#### 2.7. Résumé clinique

Il est fourni un résumé factuel détaillé de l'information clinique sur le médicament incluse dans le module 5. Ce résumé comporte les résultats de tous les essais biopharmaceutiques, des essais cliniques de pharmacologie et des essais cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque essai.

De samengevatte klinische informatie wordt in de volgende volgorde weergegeven :

— samenvatting van het biofarmaceutische onderzoek en de betrokken analysemethoden;

— samenvatting van de klinische farmacologische proeven;

— samenvatting van de klinische proeven naar de werkzaamheid;

— samenvatting van de klinische proeven naar de veiligheid;

— synopsissen van de afzonderlijke proeven.

III. MODULE 3 : CHEMISCHE, FARMACEUTISCHE EN BIOLOGISCHE INFORMATIE OVER GENEESMIDDELEN DIE CHEMISCHE EN/OF BIOLOGISCHE ACTIEVE SUBSTANTIES BEVATTEN

### 3.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 3 is als volgt :

— inhoudsopgave;

— gegevens;

— actieve substantie;

algemene informatie :

— nomenclatuur;

— structuur;

— algemene eigenschappen;

fabricage :

— fabrikant(en);

— beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking;

— controle van materialen;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

— ontwikkeling van het fabricageprocédé;

typering :

— opheldering van de structuur en van andere kenmerken;

— verontreinigingen;

controle van de actieve substantie :

— specificatie;

— analyseprocedures;

— validatie van analyseprocedures;

— analyses van fabricagepartijen;

— motivering van specificatie;

referentienormen of -materialen;

sluitsysteem van de verpakking;

houdbaarheid :

— samenvatting en conclusies over de houdbaarheid;

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbintenissen;

— gegevens over de houdbaarheid;

— eindproduct :

beschrijving en samenstelling van het geneesmiddel;

farmaceutische ontwikkeling :

— bestanddelen van het geneesmiddel :

— actieve substantie;

— excipiënten;

— geneesmiddel :

— ontwikkeling van de formulering;

— overmaten;

— fysisch-chemische en biologische kenmerken;

— ontwikkeling van het fabricageprocédé;

— sluitsysteem van de verpakking;

— microbiologische eigenschappen;

— verenigbaarheid;

L'information clinique résumée est présentée dans l'ordre suivant :

— Résumé des essais biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées

— Résumé des essais de pharmacologie clinique

— Résumé de l'efficacité clinique

— Résumé de la sécurité clinique

— Résumés des différents essais.

III. MODULE 3 : INFORMATION CHIMIQUE, PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUE POUR LES MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES CHIMIQUES ET/OU BIOLOGIQUES ACTIVES

### 3.1. Format et présentation

Le plan général du module 3 se présente comme suit :

— Table des matières;

— Corps de données;

— Substance active;

Information générale :

— Nomenclature;

— Structure;

— Propriétés générales;

Fabrication :

— Fabricant (s);

— Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours;

— Contrôle des matières;

— Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires;

— Validation et/ou évaluation de procédé;

— Développement du procédé de fabrication;

Caractérisation :

— Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques;

— Impuretés;

Contrôle de la substance active :

— Spécification;

— Procédures analytiques;

— Validation de procédures analytiques;

— Analyses de lots;

— Justification de la spécification;

Normes ou substances de référence;

Système de fermeture du conditionnement;

Stabilité :

— Résumé et conclusions concernant la stabilité;

— Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité;

— Données sur la stabilité;

— Produit fini :

Description et composition du produit fini;

Développement pharmaceutique :

— Constituants du produit fini :

— Substance active;

— Excipients;

— Formulation :

— Développement de la formulation;

— Surdosages;

— Propriétés physico-chimiques et biologiques;

— Développement du procédé de fabrication;

— Système de fermeture du conditionnement;

— Attributs de la qualité microbiologique;

— Compatibilité;

**fabricage :**

- fabrikant(en);
- formule van fabricagepartij;
- beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking;

— controle van cruciale stappen en tussenproducten;

— procesvalidatie en/of -evaluatie;

controle van de excipiënten :

- specificaties;
- analyseprocedures;
- validatie van analyseprocedures;
- motivering van specificaties;
- excipiënten van menselijke of dierlijke oorsprong;
- nieuwe excipiënten;

controle van eindproduct :

- specificatie(s);
- analyseprocedures;
- validatie van analyseprocedures;
- analyses van fabricagepartijen;
- typering van verontreinigingen;
- motivering van specificatie(s);

referentienormen of -materialen;

sluitsysteem van de verpakking;

houdbaarheid :

— samenvatting en conclusie over de houdbaarheid;

— houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en houdbaarheidsverbindingen;

— gegevens over de houdbaarheid;

— aanhangsels :

— faciliteiten en uitrusting (uitsluitend voor biologische geneesmiddelen);

— veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal;

— excipiënten;

— aanvullende informatie Europese Gemeenschap :

— procesvalidatieschema voor het geneesmiddel;

— medische instrumenten;

— geschiktheidscertificaat of -certificaten;

— geneesmiddelen die materialen van dierlijke en/of menselijke oorsprong bevatten of in het fabricageprocédé waarvan deze worden gebruikt (TSE-procedure);

— literatuurverwijzingen.

**3.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen**

(1) De te verstrekken chemische, farmaceutische en biologische gegevens bevatten voor de actieve substantie(s) en voor het eindproduct alle relevante informatie over de ontwikkeling, het fabricageprocédé, de typering en kenmerken, de verrichtingen en eisen betreffende de kwaliteitscontrole en de houdbaarheid, en bevatten een beschrijving van de samenstelling en de aanbestedingsvorm van het eindproduct.

(2) Er worden twee belangrijke informatiereeksen verstrekt, de ene betreffende de actieve substantie(s) en de andere betreffende het eindproduct.

(3) In deze module wordt bovendien uitvoerige informatie gegeven over de grondstoffen en basismaterialen die bij de verrichtingen voor de vervaardiging van de actieve substantie(s) worden gebruikt en over de excipiënten die in de formulering van het eindproduct zijn opgenomen.

(4) Alle procedures en methoden die worden toegepast om de actieve substantie en het eindproduct te vervaardigen en te controleren worden uitvoerig genoeg beschreven om bij op verzoek van het FAGG uitgevoerde controles te kunnen worden herhaald. Alle onderzoeksprocedures zijn in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en zijn gevalideerd. Er worden resultaten van validatieonderzoek verstrekt. Indien de onderzoeksprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

**Fabrication :**

— Fabricant(s);

— Composition;

— Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations;

— Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires;

— Validation et/ou évaluation de procédé;

Contrôle des excipients :

— Spécifications;

— Procédures analytiques;

— Validation des procédures analytiques;

— Justification des spécifications;

— Excipients d'origine humaine ou animale;

— Excipients nouveaux;

Contrôle du produit fini :

— Spécification(s);

— Procédures analytiques;

— Validation des procédures analytiques;

— Analyses de lots;

— Caractérisation des impuretés;

— Justification de spécification(s);

Normes ou substances de référence;

Système de fermeture du conditionnement;

Stabilité :

— Résumé et conclusion en matière de stabilité;

— Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité;

— Données concernant la stabilité;

— Annexes :

— Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement);

— Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité;

— Excipients;

— Informations communautaires supplémentaires :

— Programme de validation des procédés pour le médicament;

— Dispositif médical;

— Certificat(s) de conformité;

— Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine (procédure EST — encéphalopathies spongiformes transmissibles);

— Références dans la littérature.

**3.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux**

(1) Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques qui sont fournies comportent, pour la ou les substances actives et pour le produit fini, toutes les informations pertinentes concernant : le développement, le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les opérations et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition et de la présentation du produit fini.

(2) Il est demandé deux ensembles d'informations traitant, respectivement, de la ou des substance(s) active(s) et du produit fini.

(3) Le présent module fournit en outre des informations détaillées sur les matières de départ et les matières premières utilisées au cours des opérations de fabrication de la ou des substances actives et concernant les excipients incorporés dans la formulation du médicament.

(4) Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'AFMPS. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées. Les résultats des essais de validation sont fournis. Dans le cas de procédures d'essais incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographie(s) et au chapitre général ou aux chapitres généraux.



(5) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn toepasselijk voor alle daarin voorkomende substanties, preparaten en farmaceutische vormen. Voor de overige substanties kunnen andere farmacopees of monografieën goedgekeurd worden. Indien echter een materiaal in de Europese Farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee is bereid volgens een methode die verontreinigingen kan achterlaten die in de monografie van de farmacopee niet worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen en hun maximale tolerantiewaarden worden vermeld en moet een geschikte testprocedure worden beschreven. In gevallen waarin een specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee ontoereikend zou kunnen zijn om de kwaliteit van de stof te garanderen, kan het FAGG adequaatere specificaties van de houder van de VHB verlangen. Het FAGG brengt de voor de farmacopee in kwestie verantwoordelijke instanties op de hoogte. De houder van de VHB verstrekt de instanties van die farmacopee de bijzonderheden van de aangewezen ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties. Indien de analyseprocedures in de Europese Farmacopee zijn opgenomen, wordt deze beschrijving in elke relevante rubriek vervangen door een passende gedetailleerde verwijzing naar een of meer monografieën en algemene hoofdstukken.

(6) Indien grondstoffen en basismaterialen, een of meer actieve substanties of een of meer excipiënten noch in de Europese Farmacopee noch in een andere goedgekeurde farmacopee worden beschreven, kan worden aanvaard dat de monografie van een officiële farmacopee van een derde land wordt gevolgd. In dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, vergezeld van de validatie van de analyseprocedures in de monografie en, indien van toepassing, van een vertaling.

(7) Indien over de actieve substantie en/of een basismateriaal en grondstof of een of meer excipiënten een monografie van de Europese Farmacopee is opgesteld, kan de aanvrager een geschiktheidscertificaat aanvragen dat, indien het door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit wordt verleend, in de desbetreffende rubriek van deze module wordt opgenomen. Deze goedkeuringscertificaten inzake de monografie van de Europese Farmacopee worden geacht de relevante gegevens van de in deze module beschreven corresponderende rubrieken te vervangen. De fabrikant geeft de aanvrager schriftelijk de verzekering dat het fabricageproces niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit.

(8) Voor een duidelijk omschreven actieve substantie kan de fabrikant van de actieve substantie of de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de actieve substantie :

- i) een gedetailleerde beschrijving van het fabricageproces;
- ii) de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en;
- iii) de procesvalidatie;

als basisdossier actieve substantie rechtstreeks, in een afzonderlijk document aan het FAGG zendt. In dat geval verstrekt de fabrikant de aanvrager alle gegevens die laatstgenoemde nodig kan hebben om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij waarborgt dat de verschillende fabricagepartijen een constante samenstelling zullen hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering worden aan het FAGG verstrekt; deze documenten en gegevens worden ook aan de aanvrager verstrekt wanneer zij het open gedeelte van het basisdossier betreffen.

(9) Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën (materiaal afkomstig van herkauwers) : bij elke stap van het fabricageproces toont de aanvrager aan dat het gebruikte materiaal in overeenstemming is met de door de Europese Commissie in het Publicatieblad van de Europese Unie gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan. Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit verleend geschiktheidscertificaat inzake de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.

(10) Voor vreemd materiaal wordt informatie verstrekt waarin het risico van de potentiële besmetting met vreemd materiaal wordt beoordeeld, ongeacht of dit niet-viraal of viraal is, overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren en de desbetreffende algemene monografie en het algemene hoofdstuk van de Europese Farmacopee.

(5) Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, d'autres pharmacopées ou monographies peuvent être approuvées. Toutefois, lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à une autre pharmacopée approuvée a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite. Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou d'une autre pharmacopée approuvées ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, l'AFMPS peut exiger du titulaire de l'AMM des spécifications plus appropriées. Elle en informe les autorités responsables de la pharmacopée en cause. Le titulaire de l'AMM fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et les spécifications supplémentaires qui ont été appliquées. Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographie(s) et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

(6) Lorsque des matières de départ et des matières premières, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans une autre pharmacopée approuvée, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

(7) Lorsque la substance active et/ou une matière première et une matière de départ ou un ou plusieurs excipient(s) font l'objet d'une monographie de la Pharmacopée européenne, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui, lorsqu'il est accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, est présenté dans la section pertinente du module. Ces certificats de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne sont réputés remplacer les données pertinentes des sections correspondantes décrites dans le présent module. Le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du certificat de conformité par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

(8) Pour une substance active bien définie, le fabricant de la substance active ou le demandeur est autorisé à transmettre :

- (i) la description détaillée du procédé de fabrication,
- (ii) le contrôle de qualité au cours de la fabrication, et
- (iii) la validation du procédé

dans un document séparé (partie fermée), adressé directement à l'AFMPS par le fabricant de la substance active, appelé dossier permanent de la substance active (DPSA). Dans ce cas toutefois, le fabricant fournit au demandeur toutes les données qui peuvent être nécessaires à ce dernier pour qu'il assume la responsabilité du médicament. Le fabricant confirme, par écrit, au demandeur qu'il garantit la reproductibilité d'un lot à l'autre et ne modifie pas le procédé de fabrication ou ses spécifications sans en informer le demandeur. Les documents et les renseignements à l'appui de la demande d'une telle modification sont fournis à l'AFMPS; ces documents et ces renseignements sont aussi fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du DPSA.

(9) Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (matériels provenant de ruminants) : à chaque étape du processus de fabrication, le demandeur doit démontrer la conformité des matériels utilisés avec la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire et ses révisions publiées par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne. Il est possible de démontrer la conformité avec ladite note explicative en présentant de préférence un certificat de conformité à la monographie pertinente de la Pharmacopée européenne délivré par la Direction européenne de la qualité du médicament, ou bien en fournissant des données scientifiques justifiant cette conformité.

(10) Pour les agents adventices, il est fourni une information évaluant le risque au regard d'une contamination potentielle par ces agents, qu'ils soient viraux ou non-viraux, conformément aux lignes directrices pertinentes et à la monographie générale et au chapitre général pertinent de la Pharmacopée européenne.

(11) Bijzondere apparatuur die mogelijkwijs in een fase van het fabricageproces en bij de controleverrichtingen voor het geneesmiddel wordt gebruikt, wordt voldoende nauwkeurig beschreven.

(12) Indien van toepassing en indien noodzakelijk, wordt een CE-markering verstrekt die uit hoofde van het koninklijk besluit van 18 maart 1999 betreffende medische hulpmiddelen/Richtlijn 93/42/EG betreffende medische hulpmiddelen vereist is.

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

### 3.2.1. Actieve substanties

3.2.1.1. Algemene informatie en informatie over de grondstoffen en basismaterialen

a) Er wordt informatie gegeven over de nomenclatuur van de actieve substantie, waaronder de aanbevolen algemene internationale benaming (International Non-proprietary Name, INN), de naam in de Europese Farmacopee (indien van belang) en de chemische naam of namen.

De structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa worden vermeld. Voor biotechnologische geneesmiddelen worden in voorkomend geval de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld.

Er wordt een lijst verstrekt van de fysisch-chemische kenmerken en andere relevante kenmerken van de actieve substantie, met inbegrip van de biologische activiteit van biologische geneesmiddelen.

b) In deze bijlage worden onder «grondstoffen» verstaan alle materialen waaruit de actieve substantie wordt vervaardigd of geëxtraheerd.

Voor biologische geneesmiddelen worden onder «grondstoffen» verstaan alle substanties van biologische oorsprong, zoals micro-organismen, organen en weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed of plasma) van menselijke of dierlijke oorsprong, en biotechnologische celpreparaten (celsubstraten, ongeacht of zij recombinant zijn of niet, met inbegrip van primaire cellen).

Een biologisch geneesmiddel is een geneesmiddel waarvan de actieve substantie een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieproces en de beheersing ervan. De volgende geneesmiddelen moeten als biologische geneesmiddelen worden beschouwd : immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen, als gedefinieerd in 51 van dit besluit; geneesmiddelen waarop punt 1 van de bijlage bij bovenvermelde Verordening (EEG) nr. 726/2004 betrekking heeft; geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, als gedefinieerd in deel IV van deze bijlage.

Alle andere substanties die voor de vervaardiging of extractie van de actieve substantie(s) worden gebruikt maar waarvan deze actieve substanties niet rechtstreeks worden afgeleid, zoals reagentia, kweekmedia, serum van kalverfoetussen, additieven, buffers ten behoeve van chromatografie enz., worden «basismaterialen» genoemd.

### 3.2.1.2. Fabricageproces van de actieve substantie(s)

a) De beschrijving van het fabricageproces van de actieve substantie vormt de verplichting van de aanvrager voor de vervaardiging van de actieve substantie. Om het fabricageproces en de procesbewaking doeltreffend te beschrijven, wordt passende informatie verstrekt overeenkomstig de door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gepubliceerde richtsnoeren.

b) Alle voor de vervaardiging van de actieve substanties benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De basismaterialen worden vermeld en hun kwaliteit en de controle erop wordt eveneens gedocumenteerd.

Van elke fabrikant, met inbegrip van loonfabrikanten, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle bij de fabricage en de controles betrokken voorgestelde productie-locaties en faciliteiten vermeld.

c) Voor biologische geneesmiddelen gelden de volgende aanvullende eisen :

De herkomst en de bewerking van de grondstoffen wordt beschreven en gedocumenteerd.

(11) Tout appareil et équipement spécial qui peut être utilisé à tout stade du procédé de fabrication et des opérations de contrôle du médicament est décrit avec les détails adéquats.

(12) Le cas échéant, et au besoin, un marquage CE qui est exigé par l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux la Directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux, est fourni.

Il est accordé une attention particulière au choix d'éléments suivants :

### 3.2.1. Substance(s) active(s)

3.2.1.1. Information générale et information relative aux matières de départ et aux matières premières

a) Une information sur la nomenclature de la substance active, notamment la dénomination commune internationale (DCI) recommandée, la dénomination de la Pharmacopée européenne le cas échéant et, la dénomination chimique, est à fournir.

La formule développée, y compris la stéréochimie relative et absolue, la structure moléculaire, et la masse moléculaire relative sont à fournir. Pour les médicaments biotechnologiques, le cas échéant, la séquence schématique en acides aminés et la masse moléculaire relative sont à indiquer.

Une liste des propriétés physicochimiques et des autres propriétés pertinentes de la substance active est à fournir, y compris l'activité biologique pour les médicaments biologiques.

b) Aux fins de la présente annexe, on entend par matières de départ toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite.

Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toutes les substances d'origine biologique telles que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis à l'article 51 du présent arrêté; les médicaments entrant dans le champ d'application du point 1 de l'annexe du Règlement (CE) N° 726/2004 susmentionné; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toutes les autres substances utilisées pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières.

### 3.2.1.2. Procédé de fabrication de la ou des substance(s) active(s)

a) La description du procédé de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur concernant la fabrication de la substance active. Pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication et les contrôles du procédé, une information appropriée établie dans les lignes directrices publiées par l'Agence européenne est à fournir.

b) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer la ou les substance(s) active(s) sont à énumérer, en identifiant à quel(s) stade(s) chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auquel elles sont destinées, est à fournir.

Les matières premières sont à énumérer et, leurs qualités et leurs contrôles sont aussi à documenter.

Sont à indiquer le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les contractants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais.

c) Pour les médicaments biologiques, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent :

L'origine et l'historique des matières de départ sont à décrire et à documenter.

Met betrekking tot de specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën moet de aanvrager aantonen dat de actieve substantie in overeenstemming is met de door de Commissie in het Publicatieblad van de Europese Unie gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

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

De entmaterialen, celbanken, serum- of plasmapools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de materialen waaruit deze zijn verkregen, worden onderzocht op vreemd materiaal.

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

Indien mogelijk vindt de productie van vaccins plaats met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken. Voor bacteriële en virale vaccins worden de kenmerken van het infectieuze materiaal bij het entmateriaal aangetoond. Daarnaast wordt voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal aangetoond; als dit niet afdoende kan gebeuren, worden de verzwakkingskarakteristieken ook tijdens de productiefase aangetoond.

Voor uit menselijk bloed of uit menselijk plasma bereide geneesmiddelen worden de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en bewaring van de grondstof overeenkomstig deel III van deze bijlage beschreven en gedocumenteerd.

De fabricagefaciliteiten en -uitrusting worden beschreven.

d) In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over bij elke cruciale stap uitgevoerde controles en acceptatiecriteria, over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken.

e) Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het betrokken materiaal alleen worden gebruikt wanneer de verdere behandeling van het product de verwijdering en/of inactivering van dit materiaal waarborgt; dit wordt aangetoond in de rubriek betreffende de virale veiligheidsbeoordeling.

f) De belangrijke wijzigingen van het fabricageproces tijdens de ontwikkeling en/of de vervaardiging op de fabricagelocatie van de actieve substantie worden beschreven en besproken.

### 3.2.1.3. Typering van de actieve substanties

Er worden gegevens verstrekt waaruit de structuur en andere kenmerken van de actieve substantie(s) blijken.

Ook wordt de structuur van de actieve substantie(s) bevestigd op basis van fysisch-chemische en/of immunochemische en/of biologische methoden, en wordt informatie verstrekt over verontreinigingen.

#### 3.2.1.4. Controle van de actieve substanties

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties die gebruikt worden voor de routinecontrole van de actieve substanties, alsook een motivering van de keuze voor deze specificaties, analysemethoden en hun validatie.

Ook worden de resultaten gegeven van controles van afzonderlijke partijen die tijdens de ontwikkeling zijn gefabriceerd.

#### 3.2.1.5. Referentienormen of -materialen

De referentiepreparaten en -normen worden gedetailleerd aangeduid en beschreven. In voorkomend geval wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt.

#### 3.2.1.6. Verpakking en sluitsysteem van de actieve substantie

De verpakking en het sluitsysteem of de sluitsystemen worden beschreven, waarbij hun specificaties worden vermeld.

#### 3.2.1.7. Houdbaarheid van de actieve substanties

a) De soorten proeven die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsonderzoeken, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven.

Concernant les mesures spécifiques pour la prévention de la transmission d'encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer que la substance active respecte la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire et ses révisions, publiées par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne.

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

Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et d'autres matières d'origine biologique et, lorsque c'est possible, les matières brutes dont elles sont dérivées, font l'objet d'essais pour détecter des agents adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, la matière correspondante n'est utilisée que lorsque la transformation ultérieure garantit leur élimination et/ou leur inactivation, ceci faisant l'objet d'une validation.

Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies. Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être démontrées sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation sont aussi démontrées au stade de la production.

Pour les médicaments dérivés de sang ou de plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et de conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés conformément aux dispositions de la partie III de la présente annexe.

Les installations et les équipements de fabrication sont décrits.

d) Les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires et la validation du processus et/ou les études d'évaluation sont à indiquer le cas échéant.

e) Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation, ceci étant validé dans la section traitant de l'évaluation de la sécurité virale.

f) Une description et une discussion des changements importants apportés au processus de fabrication au cours du développement et/ou à la fabrication sur le site de fabrication de la substance active, est à fournir.

### 3.2.1.3. Caractérisation de la ou des substances actives

Des données mettant en lumière la structure et d'autres caractéristiques de la ou des substance(s) active(s) sont à fournir.

La structure de la ou des substance(s) active(s) basée sur des méthodes physicochimiques et/ou immunochimiques et/ou biologiques est à confirmer et une information sur les impuretés est à fournir.

#### 3.2.1.4. Contrôle de la ou des substance(s) active(s)

Une information détaillée sur les spécifications utilisées pour le contrôle de routine de la ou des substances actives, avec une justification du choix de ces spécifications, les méthodes analytiques et leur validation, est à fournir.

Les résultats des contrôles réalisés sur les divers lots fabriqués au cours du développement sont à présenter.

#### 3.2.1.5. Normes ou substances de référence

Les préparations et normes de référence sont à identifier et à décrire en détail. Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la Pharmacopée européenne est à utiliser.

3.2.1.6. Conditionnement et système de fermeture de la substance active

Une description du conditionnement et du ou des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau du conditionnement primaire et leurs spécifications, sont à fournir.

#### 3.2.1.7. Stabilité de la ou des substance(s) active(s)

a) Les types d'essais réalisés, les protocoles utilisés et les résultats des essais sont à exposer.

b) Les résultats détaillés des essais de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures, sont à exposer suivant un format approprié.



c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenis worden verstrekt.

### 3.2.2. Eindproduct

#### 3.2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het eindproduct

Het eindproduct en de samenstelling ervan worden beschreven. Deze informatie omvat een beschrijving van de farmaceutische vorm en samenstelling, met alle bestanddelen van het eindproduct, de hoeveelheden ervan per eenheid en de functie van de bestanddelen, van :

— de actieve substantie(s);

— het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, excipiënten, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaak- en geurstoffen enz.;

— de bestanddelen van het omhulsel van het geneesmiddel die met het middel worden ingenomen of anderszins aan de patiënt worden toegediend (harde capsules, zachte capsules, capsules voor rectale toediening, dragees, met films omhulde dragees enz.);

— deze gegevens worden aangevuld met alle relevante gegevens over het soort verpakking en, in voorkomend geval, over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden verstrekt.

Onder «algemeen gebruikelijke termen» ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 5, § 2, 3) van dit besluit verstaan :

— bij substanties die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in een andere goedgekeurde farmacopee voorkomen : de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij naar de betrokken farmacopee wordt verwezen;

— bij andere substanties : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming (INN) of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; substanties zonder algemene internationale benaming en zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden;

— bij kleurstoffen : het «E-nummer», zoals dat aan deze stoffen is toegekend bij koninklijk besluit van 9 oktober 1996 betreffende kleurstoffen die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt/Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren en/of Richtlijn 94/36/EG van het Europees Parlement en de Raad van 30 juni 1994 inzake kleurstoffen die in levensmiddelen mogen worden gebruikt.

Ter aanduiding van de «kwantitatieve samenstelling» van de actieve substantie(s) van de eindproducten wordt, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elke actieve substantie het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per doseringseenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Actieve substanties die aanwezig zijn in de vorm van verbindingen of derivaten, worden kwantitatief aangeduid volgens hun totale gewicht, en indien nodig of relevant, volgens het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecuul.

Voor geneesmiddelen die een actieve substantie bevatten waarvoor voor het eerst een aanvraag tot VHB wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een actieve substantie die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van het gewicht van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecuul. Voor alle geneesmiddelen waarvoor later een VHB wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde actieve substantie op dezelfde wijze aangegeven.

Voor substanties die niet moleculair kunnen worden gedefinieerd, worden eenheden van biologische activiteit gebruikt.

Indien de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit heeft gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de substanties door, in voorkomend geval, de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

c) Le protocole de stabilité après autorisation et l'engagement de stabilité sont fournis.

### 3.2.2. Produit fini

#### 3.2.2.1. Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants de :

— la ou les substances actives;

— du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.;

— les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.);

— ces indications sont complétées par tous les renseignements utiles sur le conditionnement et, le cas échéant, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

On entend par « termes usuels », pour désigner les composants des médicaments, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 5, § 2, 3), du présent arrêté :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à une autre pharmacopée approuvée, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée;

— pour les autres produits, la dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la désignation scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes les précisions utiles;

— pour les matières colorantes, la désignation par le code E qui leur est affecté suivant l'arrêté royal du 9 octobre 1996 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires/la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration et/ou la directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires.

Pour donner la « composition quantitative » de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions active(s) de la molécule.

Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'AMM dans l'un des Etats membres pour la première fois, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou un hydrate est systématiquement à exprimer en fonction de la masse de la fraction ou des fractions active(s) de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière que pour cette même substance active.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement.

Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est à utiliser. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont à exprimer de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance en utilisant, selon le cas, les unités de la Pharmacopée européenne.

### 3.2.2.2. Farmaceutische ontwikkeling

In deze rubriek wordt informatie gegeven over proeven die in de ontwikkelingsfase zijn uitgevoerd om vast te stellen dat de doseringsvorm, de formulering, het fabricageproces, het sluitsysteem van de verpakking, de microbiologische eigenschappen en de gebruiksaanwijzingen passend zijn voor het in het aanvraagdossier voor een VHB vermelde beoogde gebruik.

In deze rubriek worden niet de overeenkomstig de specificaties uitgevoerde routinecontroles beschreven. De cruciale parameters van de formulering en de eigenschappen van het proces die de reproduceerbaarheid van fabricagepartijen, de prestaties van het geneesmiddel en de kwaliteit van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden, worden aangeduid en beschreven. Voor aanvullende ondersteunende gegevens wordt in voorkomend geval verwezen naar de desbetreffende rubrieken van module 4 (verslagen van niet klinische proeven) en module 5 (klinische proeven) van het aanvraagdossier voor een VHB.

a) Er wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van de actieve substantie met excipiënten en de van wezenlijk belang zijnde fysisch-chemische kenmerken van de actieve substantie die de prestaties van het eindproduct kunnen beïnvloeden of de onderlinge verenigbaarheid van verschillende actieve substanties in geval van combinatieproducten.

b) Er wordt documentatie opgenomen over de keuze van de excipiënten, in het bijzonder in verband met de functies en de concentratie van de verschillende excipiënten.

c) De ontwikkeling van het eindproduct wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik.

d) Eventuele overmaten in de formulering(en) moeten worden gerechtvaardigd.

e) Ten aanzien van de fysisch-chemische en biologische kenmerken wordt elke parameter die van belang is voor de prestatie van het eindproduct behandeld en gedocumenteerd.

f) Er wordt informatie verstrekt over de selectie en de optimalisering van het fabricageproces en over verschillen tussen de fabricageprocessen die zijn gebruikt voor de vervaardiging van cruciale klinische fabricagepartijen en het proces dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van het voorgestelde eindproduct.

g) Er wordt documentatie opgenomen over de geschiktheid van de voor opslag, verzending en gebruik van het eindproduct gebruikte verpakking en het sluitsysteem ervan. Mogelijk moet ook aandacht worden besteed aan een mogelijke interactie tussen het geneesmiddel en de verpakking.

h) De microbiologische eigenschappen van de doseringsvorm in verband met niet-steriele en steriele producten moeten in overeenstemming zijn met de Europese Farmacopee en worden volgens de voorschriften ervan gedocumenteerd.

i) Om passende en ondersteunende informatie voor de etikettering te verstrekken, wordt documentatie opgenomen over de verenigbaarheid van het eindproduct met oplosmiddelen voor reconstitutie of met toedieningshulpmiddelen.

#### 3.2.2.3. Fabricageproces van het eindproduct

a) De krachtens artikel 5, § 2, 5), van dit besluit bij de aanvraag tot VHB gevoegde beschrijving van de fabricagewijze geeft een adequate synopsis van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe bevat de beschrijving ten minste het volgende :

— een vermelding van de verschillende fabricagestappen, met inbegrip van de procesbewaking en de daarbij geldende acceptatiecriteria, zodat beoordeeld kan worden of de voor de vervaardiging van de farmaceutische vorm gebruikte processen niet kunnen leiden tot kwaliteitsverlies van de bestanddelen;

— in geval van continuproductie : alle bijzonderheden over de waarborgen voor de homogeniteit van het eindproduct;

— experimentele proeven die, indien een niet-standaardfabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het product, van het fabricageproces valideren;

— voor steriele geneesmiddelen : de bijzonderheden van de gebruikte sterilisatieprocessen en/of aseptische procedures;

— een gedetailleerde samenstelling van de fabricagepartij.

Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam, het adres en de verantwoordelijkheid vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage en de controles zijn betrokken.

### 3.2.2.2. Développement pharmaceutique

Le présent chapitre est consacré à l'information sur les essais de développement réalisés pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les attributs de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'AMM.

Les essais décrits dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire. Les données supplémentaires d'appui, le cas échéant, sont à indiquer par référence aux chapitres pertinents du module 4 (rapports d'essais non-cliniques) et du module 5 (rapports d'essais cliniques) du dossier de demande de mise sur le marché.

a) La compatibilité de la substance active avec des excipients et des caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini ou la compatibilité de différentes substances actives les unes avec les autres dans le cas d'associations, est documentée.

b) Le choix des excipients, pour ce qui concerne plus particulièrement leurs fonctions et concentrations respectives, est à documenter.

c) Une description du développement du produit fini, en tenant compte de la voie proposée pour l'administration et l'utilisation, est à fournir.

d) Tout surdosage de la ou des formulations est à justifier.

e) Concernant les propriétés physico-chimiques et biologiques, tout paramètre pertinent pour la performance du produit fini est à traiter et à documenter.

f) La sélection et l'optimisation du procédé de fabrication, ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé, sont à indiquer.

g) Le caractère approprié du conditionnement et du système de fermeture utilisé pour la conservation, le transport et l'utilisation du produit fini est à documenter. Il peut être nécessaire d'envisager une éventuelle interaction entre le médicament et l'emballage.

h) Les attributs microbiologiques de la composition par rapport à des produits stériles et non stériles doivent être conformes aux prescriptions de la Pharmacopée européenne et sont à documenter en conséquence.

i) Pour fournir les informations d'appui appropriées pour l'étiquetage, la compatibilité du produit fini avec un ou des diluants de reconstitution ou des dispositifs de concentration est à documenter.

#### 3.2.2.3. Procédé de fabrication du produit fini

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'AMM en vertu de l'article 5, § 2, 5) du présent arrêté est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, cette description comprend au minimum :

— la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants;

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

— les essais expérimentaux de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit;

— pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre;

— une composition détaillée.

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

b) Er worden gegevens verstrekt over de controles van tussenproducten die tijdens het fabricageproces kunnen worden verricht om de consistentie van het productieproces te waarborgen.

Deze controles zijn essentieel om te verifiëren dat het geneesmiddel met de formule overeenkomt wanneer de aanvrager bij wijze van uitzondering voor de controle van het eindproduct een analysemethode voorstelt die niet de kwantitatieve analyse van alle actieve substanties (of van alle bestanddelen van de excipient waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de actieve substanties) omvat.

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

c) De validatieonderzoeken naar de cruciale stappen of de kritische kwantitatieve analyses die tijdens het fabricageproces zijn uitgevoerd, worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten ervan worden opgenomen.

#### 3.2.2.4. Controle van de excipienten

a) Alle voor de fabricage van de excipienten benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van deze materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

De kleurstoffen moeten in alle gevallen voldoen aan de eisen van bovenvermeld besluit van 9 oktober 1996/bovenvermelde Richtlijnen 78/25/EEG en/of 94/36/EG. Bovendien moeten de kleurstoffen voldoen aan de in het koninklijk besluit van 14 juli 1997 betreffende zuiverheidseisen voor additieven die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt/Richtlijn 95/45/EG van de Commissie van 26 juli 1995 houdende vaststelling van bijzondere zuiverheidseisen voor additieven die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt, vastgestelde zuiverheidseisen.

b) Van elke excipient worden de specificaties en hun motiveringen vermeld. De analyseprocedures worden beschreven en naar behoren gevalideerd.

c) Specifieke aandacht wordt besteed aan excipienten van menselijke of dierlijke oorsprong.

Ten aanzien van specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën toont de aanvrager ook voor excipienten aan dat het geneesmiddel vervaardigd is in overeenstemming met de door de Europese Commissie in het Publicatieblad van de Europese Unie gepubliceerde Richtsnoeren om het risico op de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen tot een minimum te beperken en de aanpassingen ervan.

Dat aan genoemde richtsnoeren wordt voldaan, kan worden aangetoond door (bij voorkeur) een goedkeuringscertificaat inzake de desbetreffende monografie inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën van de Europese Farmacopee te verstrekken of door wetenschappelijke gegevens te verstrekken die dit bewijzen.

#### d) Nieuwe excipienten

Van excipienten die voor de eerste keer in een geneesmiddel worden gebruikt of die via een nieuwe wijze van toediening worden gebruikt, worden alle bijzonderheden gegeven betreffende de fabricage, de typering en de controles, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid, overeenkomstig de eerder beschreven vorm voor actieve substanties.

Er wordt een document met de uitvoerige chemische, farmaceutische en biologische informatie ingediend. Deze informatie wordt weergegeven in de volgorde die is aangegeven in de rubriek van module 3 betreffende de actieve substanties.

De informatie over nieuwe excipienten kan worden weergegeven als op zichzelf staand document in de in de vorige alinea's beschreven vorm. Indien de aanvrager niet de fabrikant is van de nieuwe excipient, wordt het genoemde op zichzelf staande document aan de aanvrager ter beschikking gesteld zodat hij dit kan indienen bij het FAGG.

In module 4 van het dossier wordt aanvullende informatie over proeven naar de toxiciteit van de nieuwe excipient opgenomen.

Klinische proeven worden beschreven in module 5.

b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

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

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

c) Une description, une documentation et les résultats des essais de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

#### 3.2.2.4. Contrôle des excipients

a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu, est à fournir.

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences de l'arrêté du 9 octobre 1996 susmentionné/des Directives 78/25/CEE et 94/36/CE susmentionnées. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans l'arrêté royal du 14 juillet 1997 relatif aux critères de pureté des additifs pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires Directive 95/45/CE relative aux critères de pureté des additifs pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires.

b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.

c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire et ses révisions, publiées par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

#### d) Excipients nouveaux :

Pour l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non-cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillés. Cette information suit un format obéissant au même ordre que le chapitre consacré aux substances actives du module 3.

L'information sur l'excipient ou les excipients nouveau(x) peut être présentée comme document indépendant suivant le format décrit aux paragraphes précédents. Lorsque le demandeur est différent du fabricant d'excipient(s) nouveau(x), ce document indépendant est mis à la disposition du demandeur afin d'être présenté à AFMPS.

Une information supplémentaire sur les essais de toxicité avec l'excipient nouveau dans le module 4 du dossier est à fournir.

Des essais cliniques sont fournis dans le module 5.



### 3.2.2.5. Controle van het eindproduct

Voor de controle van het eindproduct worden onder een fabricagepartij van een geneesmiddel verstaan alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsspanne zijn vervaardigd.

Tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, mogen de maximaal aanvaardbare afwijkingen van de actieve substanties in het eindproduct op het moment van de fabricage niet meer bedragen dan  $\pm 5\%$ .

Er wordt uitvoerige informatie gegeven over de specificaties, de keuze voor deze specificaties wordt gemotiveerd (op het moment van in de handel brengen en tijdens de houdbaarheidstermijn) en er wordt uitvoerige informatie gegeven over de analysemethoden en hun validatie.

### 3.2.2.6. Referentienormen of -materialen

De voor de controle van het eindproduct gebruikte referentiepreparaten en -normen worden aangeduid en uitvoerig beschreven, indien deze niet eerder in de rubriek betreffende de actieve substantie zijn opgenomen.

### 3.2.2.7. Verpakking en sluitsysteem van het eindproduct

De verpakking en het sluitsysteem worden beschreven, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De specificaties omvatten een beschrijving en aanduiding. Methoden (met validatie) die niet in een farmacopee zijn opgenomen worden in voorkomend geval bijgesloten.

Voor niet-functionele materialen van de buitenverpakking volstaat een beknopte beschrijving. Over functionele materialen van de buitenverpakking wordt aanvullende informatie verstrekt.

### 3.2.2.8. Houdbaarheid van het eindproduct

a) De soorten proeven die zijn uitgevoerd, de gebruikte protocollen en de onderzoeksresultaten worden samengevat.

b) De gedetailleerde resultaten van de houdbaarheidsproeven, met inbegrip van informatie over de analyseprocedures die gebruikt zijn om de gegevens te verkrijgen en de validatie van deze procedures, worden in een passende vorm weergegeven; voor vaccins wordt, waar nodig, informatie over de cumulatieve houdbaarheid verstrekt.

c) Het houdbaarheidsprotocol na goedkeuring en de houdbaarheidsverbintenissen worden verstrekt.

## IV. MODULE 4 : VERSLAGEN VAN NIET-KLINISCHE PROEVEN

### 4.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 4 is als volgt :

- inhoudsopgave;
- verslagen van proeven :
  - farmacologie :
    - primaire farmacodynamiek;
    - secundaire farmacodynamiek;
    - veiligheidsfarmacologie;
    - farmacodynamische interacties;
  - farmacokinetiek :
    - analysemethoden en validatieverslagen;
    - absorptie;
    - distributie;
    - metabolisme;
    - excretie;
    - farmacokinetische interacties (niet-klinisch);
    - andere farmacokinetische proeven;
  - toxicologie :
    - toxiciteit bij eenmalige toediening;
    - toxiciteit bij herhaalde toediening;
  - genotoxiciteit :
    - in vitro;
    - in vivo (met inbegrip van ondersteunende toxicokinetische beoordelingen);
  - carcinogeniciteit :
    - langetermijnproeven;
    - korte- of middellangetermijnproeven;
    - overige proeven;

### 3.2.2.5. Contrôle du produit fini

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

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

Une information détaillée sur les spécifications (dissémination et durée de conservation), la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

### 3.2.2.6. Normes ou substances de référence

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

### 3.2.2.7. Conditionnement et fermeture du produit fini

Une description du conditionnement et des systèmes de fermeture, y compris l'identité de chaque matériau de conditionnement primaire et leurs spécifications, est à fournir. Les spécifications comprennent la description et l'identification. Les méthodes ne correspondant pas à la Pharmacopée (avec validation) sont à inclure, le cas échéant.

Pour les matériaux non fonctionnels de l'emballage extérieur, seule une brève description est à fournir. Pour les matériaux fonctionnels de l'emballage extérieur, une information supplémentaire est à fournir.

### 3.2.2.8. Stabilité du produit fini

a) Les types d'essais réalisés, les protocoles utilisés et les résultats des essais sont à résumer;

b) Les résultats détaillés des essais de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances;

c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

## IV. MODULE 4 : RAPPORTS NON-CLINIQUES

### 4.1. Format et présentation

Le plan général du module 4 se présente comme suit :

- Table des matières;
- Rapports d'essais :
  - Pharmacologie :
    - Pharmacodynamie primaire;
    - Pharmacodynamie secondaire;
    - Pharmacologie de sécurité;
    - Interactions pharmacodynamiques;
  - Pharmacocinétique :
    - Méthodes analytiques et rapports de validation;
    - Absorption;
    - Distribution;
    - Métabolisme;
    - Excrétion;
    - Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques);
    - Autres essais pharmacocinétiques;
  - Toxicité :
    - Toxicité par administration simple;
    - Toxicité par administration réitérée;
  - Génotoxicité :
    - In vitro;
    - In vivo (y compris évaluations toxicocinétiques d'appui);
- Carcinogénicité :
  - Essais à long terme;
  - Essais à court ou moyen terme;
  - Autres essais;

- voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit :
  - vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling;
  - embryonale en foetale ontwikkeling;
  - prenatale en postnatale ontwikkeling;
  - proeven waarbij de nakomelingen (jonge dieren) geneesmiddelen toegediend krijgen en/of nader worden beoordeeld;
  - lokale tolerantie;
- overige toxicologische proeven :
  - antigeniciteit;
  - immunotoxiciteit;
  - mechanistische proeven;
  - verslaving;
  - metaboliëten;
  - verontreinigingen;
  - overige;
- literatuurverwijzingen.

#### 4.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

1) Uit het farmacologische en toxicologische onderzoek moet het volgende blijken :

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

b) de farmacologische eigenschappen van het product, in verband met het voorgestelde gebruik bij de mens in kwalitatief en kwantitatief opzicht. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voorzover zulks zinvol is, worden bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten wiskundige en statistische methoden gebruikt.

Bovendien is het noodzakelijk de klinische informatie te verstrekken omtrent het mogelijke therapeutische en toxicologische potentieel van het product.

2) Voor biologische geneesmiddelen, zoals immunologische geneesmiddelen en uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen, kan het nodig zijn de in deze module vermelde eisen voor bepaalde producten aan te passen; de aanvrager moet dan ook een motivering geven voor het uitgevoerde onderzoeksprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoeksprogramma wordt rekening gehouden met het volgende : alle proeven waarbij herhaalde toediening van het product nodig is, worden zodanig opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen; bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van het mutagene potentieel en van het carcinogene potentieel wordt overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een actieve substantie, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.

3) Van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte excipient worden de toxicologische en farmacokinetische eigenschappen bestudeerd.

4) Wanneer een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, wordt rekening gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakproducten.

##### 4.2.1. Farmacologie

Op tweeërlei wijze wordt farmacologisch onderzoek verricht.

— Ten eerste worden de werkingen in verband met het voorgestelde therapeutische gebruik doeltreffend onderzocht en beschreven. Waar mogelijk worden erkende en gevalideerde kwantitatieve analyses toegepast, zowel in vivo als in vitro. Nieuwe onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn. De resultaten worden kwantitatief uitgedrukt waarbij bijvoorbeeld dosiseffectcurves, tijd-effectcurves en dergelijke worden gebruikt. Waar mogelijk worden de gegevens vergeleken met gegevens over een of meer substanties met een gelijkwaardige therapeutische werking.

- Toxicité dans la reproduction et le développement :
  - Fertilité et développement embryonnaire précoce;
  - Développement embryono-foetal;
  - Développement prénatal et postnatal;
  - Essais dans lesquels la descendance (jeunes animaux) est traitée et/ou ultérieurement évaluée;
  - Tolérance locale;
- Autres essais de toxicité :
  - Antigénicité;
  - Immunotoxicité;
  - Essais mécanistiques;
  - Dépendance;
  - Métabolites;
  - Impuretés;
  - Autres;
- Références dans la littérature.

#### 4.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

Une attention particulière est accordée au choix des éléments suivants :

1) Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence :

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

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

En outre, il est nécessaire d'informer les cliniciens sur le profil toxicologique et thérapeutique du produit.

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

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants : les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence; l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryono-foetale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que la ou les substance(s) active(s) sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les essais.

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

4) Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours de la conservation, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

##### 4.2.1. Pharmacologie

L'étude de pharmacologie doit être effectuée suivant deux principes distincts.

— D'une part, les actions relatives à l'utilisation thérapeutique proposée sont dûment étudiées et décrites. Lorsque c'est possible, des dosages reconnus et validés, in vivo et in vitro, sont utilisés. Les techniques expérimentales nouvelles doivent être décrites avec un degré de détail de nature à permettre leur reproduction. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative utilisant, par exemple, des courbes dose-effet, temps-effet, ou autres. Autant que possible, des comparaisons sont effectuées avec des données relatives à une ou des substances ayant une action thérapeutique comparable.

— Ten tweede onderzoekt de aanvrager de mogelijke ongewenste farmacodynamische effecten van de substantie op fysiologische functies. Deze proeven worden uitgevoerd bij blootstelling aan het verwachte therapeutische bereik en meer. De onderzoekstechnieken worden, tenzij het standaardprocedures betreft, zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun validiteit aan. Elke vermoede wijziging van de reacties als gevolg van de herhaalde toediening van de substantie wordt onderzocht.

In verband met de farmacodynamische interactie van geneesmiddelen kunnen combinaties van actieve substanties op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij indicaties van de therapeutische werking worden onderzocht. In het eerste geval worden bij het farmacodynamische onderzoek de interacties aangetoond die de combinatie waardevol maken voor therapeutisch gebruik. In het tweede geval, waarin met therapeutisch onderzoek wordt gestreefd naar wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie, wordt nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aange- toond bij dieren en wordt ten minste het belang van eventuele neveneffecten onderzocht.

#### 4.2.2. Farmacokinetiek

Farmacokinetiek is het onderzoek naar de veranderingen die de actieve substantie en de metabolieten ervan in het organisme ondergaan. Zij omvat het onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme (biologische omzetting) en excretie van deze substanties.

De bestudering van deze verschillende fasen kan hoofdzakelijk geschieden met fysische, met chemische of mogelijk met biologische methoden, en door waarneming van de feitelijke farmacodynamische werking van de substantie zelf.

De gegevens betreffende de distributie en de eliminatie zijn noodzakelijk in alle gevallen waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische substanties (antibiotica enz.) en voor substanties waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Ook kunnen proeven *in vitro* worden uitgevoerd met als voordeel dat menselijk materiaal wordt gebruikt ter vergelijking met dierlijk materiaal (eiwitbinding, metabolisme, interactie tussen geneesmiddelen).

Alle farmacologisch actieve substanties worden farmacokinetisch onderzocht.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en overeenkomstig deze bijlage bestudeerde substanties kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek dit rechtvaardigen.

De opzet van het farmacokinetische programma moet vergelijking en extrapolatie van gegevens over dieren en mensen mogelijk maken.

#### 4.2.3. Toxicologie

##### a) Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onder onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt verstaan een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de actieve substantie(s) van het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysischchemische toestand waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening wordt overeenkomstig de door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren uitgevoerd.

##### b) Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening heeft tot doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte actieve substantie of combinaties van actieve substanties vast te stellen en te bepalen hoe deze veranderingen in verband staan met de dosering.

Over het algemeen is het wenselijk twee proeven uit te voeren : een kortetermijnonderzoek dat twee tot vier weken beslaat en een langetermijnonderzoek. De duur van het langetermijnonderzoek is afhankelijk van de voorwaarden voor klinisch gebruik. Dit heeft tot doel de mogelijke bijwerkingen te beschrijven waarin in klinische proeven aandacht moet worden besteed. De duur is vastgelegd in de desbetreffende richtsnoeren die het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling heeft gepubliceerd.

##### c) Genotoxiciteit

Het onderzoek naar het mutagene en clastogene potentieel heeft tot doel vast te stellen of een substantie wijzigingen in het genetische materiaal van individuen of cellen kan veroorzaken.

— D'autre part, le demandeur étudie les effets pharmacodynamiques indésirables potentiels de la substance sur les fonctions physiologiques. Ces essais sont réalisés pour des expositions dans la fourchette thérapeutique envisagée et au-dessus. Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Tout soupçon de modification de réactions résultant de l'administration répétée de la substance fait l'objet d'un essai.

Pour l'interaction pharmacodynamique du médicament, les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, l'essai pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

#### 4.2.2. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que la substance active, et ses métabolites, subissent dans l'organisme et comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion de ces substances.

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

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

Des essais *in vitro* peuvent aussi être réalisées avec cet avantage qu'elles utilisent des éléments du corps humain aux fins de comparaison avec des éléments d'origine animale (c'est-à-dire, fixation protéique, métabolisme, interaction entre médicaments).

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'étude de la pharmacocinétique est nécessaire.

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

Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une extrapolation entre animal et être humain.

#### 4.2.3. Toxicité

##### a) Toxicité par administration unique

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

L'essai de toxicité par administration unique doit être réalisé conformément aux lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence européenne.

##### b) Toxicité par administration répétée

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

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux essais : l'un à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme. La durée de ce dernier dépend des conditions d'utilisation clinique. Son but est de décrire des effets indésirables potentiels auxquels il convient de faire attention dans les essais cliniques. La durée est définie dans les lignes directrices pertinentes publiées par l'Agence.

##### c) Génotoxicité

L'étude du pouvoir mutagène et clastogène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules.



Mutagene substanties kunnen een gezondheidsrisico inhouden omdat blootstelling aan een mutagen een mutatie van de genetische identiteit tot gevolg kan hebben, met de mogelijkheid van geërfde aandoeningen en het risico van somatische mutaties, inclusief die welke kanker veroorzaken. Dit onderzoek is voor elke nieuwe substantie verplicht.

#### d) Carcinogeniciteit

In de volgende gevallen wordt normaliter onderzoek naar de carcinogene werking gedaan :

1. Dit onderzoek is verplicht voor geneesmiddelen waarvan het verwachte klinische gebruik een langdurige periode van het leven van de patiënt beslaat (hetzij door voortdurend gebruik of door herhaald gebruik met tussenpozen).

2. Dit onderzoek wordt aanbevolen voor geneesmiddelen waarvan een carcinogeen potentieel wordt gevreesd, bijvoorbeeld op grond van geneesmiddelen van dezelfde klasse of met een gelijkwaardige structuur, of op grond van bewijsmateriaal van proeven naar de toxiciteit bij herhaalde toediening.

3. Proeven met duidelijk genotoxische verbindingen zijn niet nodig, aangezien deze geacht worden interspecifieke carcinogenen te zijn, die een gevaar voor de mens inhouden. Indien een dergelijk geneesmiddel bedoeld is om chronisch aan mensen te worden toegediend, kan een chronisch onderzoek nodig zijn om vroegtijdig gezwelverwekkende effecten vast te stellen.

#### e) Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Er wordt passend onderzoek gedaan naar de mogelijke schadelijke gevolgen voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw en voor de nakomelingen.

Dit onderzoek omvat de bestudering van de effecten voor de voortplantingsfunctie van volwassen mannen en vrouwen, de bestudering van de toxische en de teratogene effecten in alle ontwikkelingsstadia van de conceptie tot de seksuele rijpheid en de bestudering van latente effecten indien het geneesmiddel in kwestie tijdens de zwangerschap aan vrouwen is toegediend.

Het achterwege laten van dit onderzoek moet afdoende worden gemotiveerd.

Afhankelijk van het vermelde gebruik van het geneesmiddel kunnen aanvullende ontwikkelingsproeven gerechtvaardigd zijn indien het geneesmiddel wordt toegediend aan de nakomelingen.

Normaliter wordt onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit uitgevoerd bij twee zoogdiersoorten, waarvan één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek wordt bij ten minste één soort uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij bepaalde soorten te vergelijken is met dat bij de mens, is het wenselijk in elk geval deze soort te gebruiken.

Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

Bij de vaststelling van de opzet van het onderzoek wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

#### f) Lokale tolerantie

Het onderzoek naar lokale tolerantie heeft tot doel na te gaan of geneesmiddelen (zowel actieve substanties als excipiënten) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die er na toediening bij klinisch gebruik mee in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig zijn dat mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het product kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

Het onderzoek naar lokale tolerantie wordt uitgevoerd met het preparaat dat voor menselijk gebruik wordt ontwikkeld, waarbij de controlegroep(en) het vehiculum en/of de excipiënten krijgen toegediend. Zo nodig worden positieve controles/referentiesubstanties toegepast.

De opzet van de proeven naar lokale tolerantie (keuze van de soorten, duur, frequentie en wijze van toediening, doseringen) hangt af van het te onderzoeken probleem en de voorgestelde toedieningsvoorwaarden bij klinisch gebruik. In voorkomend geval wordt de omkeerbaarheid van lokale verwondingen onderzocht.

Dierproeven mogen worden vervangen door gevalideerde proeven in vitro mits de onderzoeksresultaten een vergelijkbare kwaliteit en bruikbaarheid voor de veiligheidsbeoordeling hebben.

Des substances mutagènes peuvent présenter un danger pour la santé, étant donné que l'exposition à un agent mutagène entraîne le risque d'induire une mutation de la ligne germinale, avec la possibilité de désordres héréditaires et le risque de mutations somatiques notamment celles aboutissant à un cancer. Ces essais sont obligatoires pour toute nouvelle substance.

#### d) Carcinogénicité

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

1. Ces essais sont réalisés pour tout médicament dont l'utilisation clinique prévue porte sur une période substantielle de la vie d'un patient, soit de façon continue soit de façon répétée par intermittence.

2. Ces essais sont recommandés pour certains médicaments si leur potentiel carcinogène suscite des préoccupations, par exemple à propos d'un produit de la même classe ou de structure comparable ou à propos d'indices relevés dans des essais de toxicité par administration répétée.

3. Des essais avec des composés dont la génotoxicité est sans équivoque ne sont pas nécessaires, car ils sont présumés être des carcinogènes transespèces impliquant un risque pour l'homme. Si un tel médicament est destiné à être administré de façon chronique à des patients, une étude chronique peut être nécessaire pour détecter des effets tumorigènes précoces.

#### e) Toxicité embryon/foetale et périnatale

La recherche d'une atteinte éventuelle à la fonction de reproduction mâle ou femelle et d'effets dommageables sur la descendance est réalisée au moyen d'essais appropriés.

Ces essais comprennent des études de l'effet sur la fonction de reproduction mâle ou femelle à l'âge adulte, des études des effets toxiques et tératogènes à tous les stades de développement, depuis la conception à la maturité sexuelle ainsi que des effets latents lorsque le médicament étudié a été administré à la femelle au cours de la grossesse.

La non réalisation de ces essais doit être justifiée de façon adéquate.

En fonction de l'utilisation indiquée pour le médicament, des essais supplémentaires traitant le développement lors de l'administration du médicament pour la descendance peuvent se justifier.

En règle générale, des essais de toxicité embryon/foetale seront effectués sur deux espèces mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur. Des essais péri- et postnatales seront effectués dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude.

Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'essai de toxicité par administration répétée.

L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte dans la détermination du concept de l'essai.

#### f) Tolérance locale

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

Les essais de tolérance locale sont réalisés au moment où la préparation est en développement pour l'usage humain, en utilisant le véhicule et/ou les excipients dans le traitement du ou des groupes de contrôle. Les substances de contrôle positif/référence sont incluses au besoin.

La conception des essais de tolérance locale (choix de l'espèce, durée, fréquence et voie d'administration, doses) dépend du problème à étudier et des conditions proposées d'administration dans l'utilisation en clinique. La réversibilité des lésions locales est réalisée lorsqu'elle est pertinente.

Les essais chez l'animal peuvent être remplacés par des essais in vitro validés pour autant que les résultats des essais sont de qualité et d'utilité comparables aux fins de l'évaluation de sécurité.

Van chemische stoffen die (bv. dermaal, rectaal of vaginaal) op de huid worden aangebracht wordt het sensibiliserend potentieel beoordeeld met ten minste een van de momenteel beschikbare testmethoden (de proef met cavia's of de local lymph node assay).

## V. MODULE 5 : VERSLAGEN VAN KLINISCHE PROEVEN

### 5.1. Vorm en indeling

De algemene structuur van module 5 is als volgt :

- inhoudsopgave van de verslagen van klinische proeven;
- tabel van alle klinische proeven;
- verslagen van klinische proeven;
- biofarmaceutische proeven;
- proeven naar biologische beschikbaarheid;
- vergelijkende proeven naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie;
- proeven naar de correlatie tussen in vitro en in vivo;
- proeven naar bioanalytische en analytische methoden;
- farmacokinetische relevante proeven waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt;
- proeven naar de plasma-eiwitbinding;
- proeven naar levermetabolisme en interactie;
- proeven waarbij overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt;
- farmacokinetische proeven bij mensen;
- farmacokinetische proeven en proeven naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen;
- farmacokinetische proeven en proeven naar primaire verdraagbaarheid bij patiënten;
- farmacokinetische proeven naar intrinsieke factoren;
- farmacokinetische proeven naar extrinsieke factoren;
- farmacokinetische proeven bij populaties;
- farmacodynamische proeven bij mensen;
- farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische proeven bij gezonde personen;
- farmacodynamische en farmacokinetisch/farmacodynamische proeven bij patiënten;
- proeven naar werkzaamheid en veiligheid :
- klinische proeven met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie;
- klinische proeven zonder controlegroep;
- analyses van gegevens van meer dan een onderzoek, inclusief eventuele formele geïntegreerde analyses, meta-analyses en overkoepelende analyses;
- overige proeven;
- ervaringen na het in de handel brengen;
- literatuurverwijzingen.

### 5.2. Inhoud : basisbeginselen en eisen

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

a) De krachtens artikel 5, § 2, 10) van dit besluit over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het verlenen van een VHB. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische proeven, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

b) Klinische proeven worden altijd voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van module 4 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker neemt kennis van de conclusies van het farmacologische en toxicologische onderzoek en de aanvrager stelt hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinische proef bekend is, met inbegrip van chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerde klinische proeven, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek wordt het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong worden alle beschikbare middelen gebruikt om ervoor te zorgen dat voor het begin van het onderzoek geen infectieus materiaal wordt overgedragen.

Pour les substances chimiques appliquées sur la peau et les muqueuses (dermiques, rectales, vaginales) le potentiel de sensibilisation est évalué dans au moins un des systèmes d'essai actuellement disponible (la concentration de cochon d'Inde ou la concentration du ganglion lymphatique local).

## V. MODULE 5 : RAPPORTS D'ESSAIS CLINIQUES

### 5.1. Format et présentation

Le plan général du module 5 se présente comme suit :

- Table des matières des rapports d'essais cliniques;
- Liste de toutes les essais cliniques sous forme de tableau;
- Rapports d'essais cliniques;
- Rapports d'essais biopharmaceutiques;
- Rapports d'essais de biodisponibilité;
- Rapports d'essais comparatifs de biodisponibilité et de bioéquivalence;
- Rapports d'essais de corrélation in vitro —in vivo;
- Rapports de méthodes de bioanalyse et d'analyse;
- Rapports d'essais en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains;
- Rapports d'essais sur la fixation protéique dans le plasma;
- Rapports d'essais de métabolisme hépatique et d'interaction;
- Rapports d'essais utilisant d'autres biomatériaux humains;
- Rapports d'essais pharmacocinétiques chez l'homme;
- Rapports d'essais de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains;
- Rapport d'essais de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients;
- Rapports d'essais de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques;
- Rapports d'essais de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques;
- Rapports d'essais de pharmacocinétique de la population;
- Rapports d'essais de pharmacodynamie chez l'homme;
- Rapports d'essais de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains;
- Rapports d'essais de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients;
- Rapports d'essais d'efficacité et de sécurité;
- Rapports d'essais cliniques contrôlée pertinents pour l'indication invoquée;
- Rapports d'essais cliniques non contrôlés;
- Rapports d'analyses de données issues de plus d'un essai, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais;
- Autres rapports d'essais;
- Rapports sur l'expérience après mise sur le marché;
- Références dans la littérature;

### 5.2. Contenu : principes et exigences fondamentaux

Une attention particulière est accordée au choix d'éléments suivants :

a) Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 5, § 2, 10) du présent arrêté doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur le fait de savoir si le médicament répond aux critères d'octroi d'une AMM. C'est pourquoi, il est exigé, en premier lieu, que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, qu'ils soient favorables ou défavorables.

b) Les essais cliniques doivent être toujours précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du module 4 de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des essais pharmacologiques et toxicologiques et le demandeur doit, de ce fait, lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur, comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'animal et les résultats d'essais cliniques antérieurs, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé; les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets sont fournis sur demande. Pour des matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

c) De houders van een VHB moeten ervoor zorgen dat andere essentiële documenten betreffende klinische proeven (inclusief statussen) dan het medische dossier van de betrokken persoon door de eigenaars van de gegevens worden bewaard :

— gedurende tenminste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van de proef;

— of gedurende ten minste twee jaar na het verlenen van de laatste VHB in de Europese Gemeenschap en wanneer in de Europese Gemeenschap geen aanvragen voor een VHB in behandeling zijn of worden overwogen;

— of gedurende ten minste twee jaar na de formele stopzetting van de klinische ontwikkeling van het onderzochte geneesmiddel.

Het medische dossier van de betrokken persoon moet overeenkomstig de toepasselijke wetgeving en overeenkomstig de door het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk toegestane maximumtermijn worden bewaard.

De documenten kunnen echter langer worden bewaard indien de toepasselijke regelgeving dit vereist of indien dit met de opdrachtgever is overeengekomen. De opdrachtgever is ervoor verantwoordelijk dat het ziekenhuis, de instelling of de praktijk ervan in kennis worden gesteld wanneer deze documenten niet meer bewaard hoeven te worden.

De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over de proef zolang het geneesmiddel is toegelaten. Deze documentatie omvat : het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van de proef, alsmede de omstandigheden waaronder ze is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het bij de proef gebruikte product, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo; de standaardwerkvoorschriften; alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures; het onderzoekersdossier; statussen voor alle proefpersonen; het eindrapport; indien beschikbaar, het auditcertificaat of de auditcertificaten. De opdrachtgever of de latere eigenaar bewaart het eindrapport gedurende vijf jaar nadat het geneesmiddel niet meer is toegelaten.

Voor in de Europese Gemeenschap uitgevoerde proeven neemt de houder van de VHB bovendien alle aanvullende maatregelen die nodig zijn om de documentatie overeenkomstig bovenvermelde wet van 7 mei 2004/bovenvermelde Richtlijn 2001/20/EG en de uitvoerige richtsnoeren te archiveren.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens wordt gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten worden op verzoek aan het FAGG ter beschikking gesteld.

d) De gegevens over elke klinische proef moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken :

— het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder ze is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het onderzochte geneesmiddel;

— indien beschikbaar, het auditcertificaat of de auditcertificaten;

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

— het eindrapport, ondertekend door de onderzoeker, en in geval van een in verschillende centra uitgevoerde proef, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.

e) Bovengenoemde gegevens over klinische proeven worden naar het FAGG gezonden. In overleg met het FAGG kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek wordt onmiddellijk de volledige documentatie verstrekt.

De onderzoeker doet in zijn conclusies over de onderzoekresultaten een uitspraak over de veiligheid bij normaal gebruik, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van het product en vermeldt alle nuttige informatie over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerde proef doet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak over de veiligheid en de werkzaamheid van het onderzochte geneesmiddel.

c) Les titulaires d'AMM doivent prendre des dispositions pour que les documents essentiels des essais cliniques (notamment les cahiers d'observation) autres que les dossiers médicaux des sujets, soient conservés par les propriétaires des données :

— pendant au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai,

— ou pendant au moins deux ans après la délivrance de l'autorisation la plus récente de mise sur le marché dans l'Union européenne et, lorsqu'il n'y a pas de demandes déposées ou en projet de mise sur le marché dans l'Union européenne,

— pendant au moins deux ans après l'interruption officielle du développement clinique du médicament expérimental.

Les dossiers médicaux des sujets devraient être conservés conformément à la législation applicable et aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le lieu d'exercice médical le permet.

Les documents peuvent néanmoins être conservés pendant une période plus longue si cela est imposé par les exigences réglementaires applicables ou par un accord avec le promoteur. Il incombe au promoteur d'informer l'hôpital, l'institution ou le lieu de l'exercice médical de la date à partir de laquelle ces documents n'ont plus besoin d'être conservés.

Le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cette documentation comporte : le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré, et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et/ou le placebo utilisé; les procédures opératoires standards; tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre; la brochure de l'investigateur; le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai; le rapport final; le ou les certificats d'audit, si disponibles; le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant, pendant cinq années après que le médicament n'est plus autorisé.

En plus des essais réalisés au sein de l'Union européenne, le titulaire de l'AMM prend toutes dispositions supplémentaires pour archiver la documentation conformément aux dispositions de la loi du 7 mai 2004 susmentionnée/Directive 2001/20/CE susmentionnée et des lignes directrices détaillées de mise en œuvre.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

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

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

— le ou les certificats d'audit, si disponibles;

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

— le rapport final signé par l'investigateur et pour les essais multicentriques par tous les investigateurs ou l'investigateur (principal) coordonnateur.

e) Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Toutefois, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

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



f) De klinische bevindingen worden voor elke proef samengevat, waarbij de volgende elementen worden vermeld :

- 1) het aantal behandelde personen en het geslacht van deze personen;
- 2) de wijze van selectie en de leeftijdsverdeling van de bij de proef betrokken groepen patiënten en de vergelijkingsproeven;
- 3) het aantal patiënten wier deelname aan de proef voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor;
- 4) wanneer proeven met controlegroep volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep :
  - niet aan enige behandeling onderworpen is geweest;
  - een placebo heeft ontvangen;
  - een ander geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;
  - een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen;
- 5) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
- 6) bijzonderheden over patiënten met een verhoogd risico (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
- 7) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters;
- 8) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proef en de variabiliteit hiertoe nopen.

g) Bovendien vermeldt de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen ten aanzien van :

- 1) eventuele verschijnselen van gewenning, verslaving of ontwenning;
- 2) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
- 3) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van de proef zijn uitgesloten;
- 4) eventuele sterfgevallen die zich tijdens de proef of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.

h) Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige substanties worden dezelfde gegevens verstrekt als voor nieuwe geneesmiddelen en van die combinatie worden de veiligheid en de werkzaamheid aangetoond.

i) Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, worden de redenen hiervoor gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, wordt nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek uitgevoerd en bestudeerd.

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

### 5.2.1. Biofarmaceutische proeven

Er worden verslagen verstrekt van proeven naar biologische beschikbaarheid, vergelijkende proeven naar biologische beschikbaarheid, proeven naar biologische equivalentie, proeven naar de correlatie tussen in vitro en in vivo, en bioanalytische en analytische methoden.

Bovendien wordt de biologische beschikbaarheid onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 6bis van de wet op de geneesmiddelen.

### 5.2.2. Farmacokinetisch relevante proeven waarbij menselijk biologisch materiaal is gebruikt

In deze bijlage worden onder «menselijk biologisch materiaal» verstaan alle eiwitten, cellen, weefsels en verwante materialen die uit menselijk materiaal zijn bereid en die in vitro of ex vivo worden gebruikt om de farmacokinetische kenmerken van geneeskrachtige substanties te beoordelen.

In deze rubriek worden verslagen verstrekt van proeven naar de plasma-eiwitbinding, proeven naar levermetabolisme en de interactie van actieve substanties en proeven waarvoor overig menselijk biologisch materiaal is gebruikt.

f) Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai en indiquant :

- 1) le nombre de patients traités, avec répartition par sexe;
- 2) la sélection et la répartition par âge des groupes de patients faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;
- 3) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;
- 4) lorsque des essais contrôlés sont réalisés dans les conditions précitées, si le groupe expérimental de contrôle :
  - n'a été soumis à aucune thérapeutique;
  - a reçu un placebo;
  - a reçu un médicament dont l'effet est connu;
  - a reçu un traitement autre que médicamenteux;
- 5) la fréquence des effets indésirables constatés;
- 6) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières, par exemple les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes ou en période d'activité génitale, où dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;
- 7) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats au regard de ces paramètres;
- 8) une appréciation statistique des résultats lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

g) En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :

- 1) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage des patients par rapport au médicament;
- 2) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante;
- 3) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais;
- 4) les décès qui se sont produits au cours de l'essai ou dans la période de suivi.

h) Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier la sécurité et l'efficacité de cette association.

i) Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouveaux essais précliniques, toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisés et analysés en conséquence.

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

### 5.2.1. Rapports d'essais biopharmaceutiques

Des rapports d'essais de biodisponibilité, des rapports d'essais comparatives de biodisponibilité et bioéquivalence, des rapports sur l'essai de corrélation in vitro et in vivo, et les méthodes d'analyse et de bioanalyse sont fournis.

En outre, il est procédé au besoin à des essais de biodisponibilité pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 6bis de la loi sur les médicaments.

### 5.2.2. Rapports d'essais relatifs à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains

Aux fins de la présente annexe, on entend par biomatériaux humains toutes protéines et cellules et tous tissus et matériaux voisins dérivés de sources humaines qui sont utilisés in vitro ou ex vivo pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de médicaments.

A cet égard, il est fourni des rapports de l'essai de la fixation protéique dans le plasma, des essais de l'interaction du métabolisme hépatique et des substances actives et des essais utilisant d'autres biomatériaux humains.

## 5.2.3. Farmacokinetische proeven bij mensen

a) De volgende farmacokinetische kenmerken worden beschreven :

- absorptie (snelheid en mate),
- verdeling,
- metabolisme,
- uitscheiding.

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

Naast de gebruikelijke op multiële bemonstering gebaseerde farmacokinetische proeven, kunnen ook farmacokinetische analyses van populaties op basis van schaars bemonsteren (sparse sampling) informatie geven over de bijdragen van intrinsieke en extrinsieke factoren aan de variabiliteit in de relatie tussen de dosering en de farmacokinetische respons. Er worden verslagen verstrekt van farmacokinetische proeven en proeven naar primaire verdraagbaarheid bij gezonde personen en bij patiënten, van farmacokinetische proeven om de effecten van intrinsieke en extrinsieke factoren te beoordelen en van farmacokinetische proeven bij populaties.

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacokinetische interacties tussen de actieve substantie en andere geneesmiddelen of substanties.

## 5.2.4. Farmacodynamische proeven bij mensen

a) De farmacodynamische werking die is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt aangetoond met inbegrip van :

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan,
- een rechtvaardiging van de dosering en de wijze van toediening,
- indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd met de werkzaamheid, wordt beschreven.

Het aantonen van farmacodynamische effecten bij de mens is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een mogelijke therapeutische werking te rechtvaardigen.

b) Als het geneesmiddel normaliter samen met andere geneesmiddelen wordt toegediend, worden gegevens vermeld van onderzoek naar gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Er wordt onderzoek gedaan naar de farmacodynamische interacties tussen de actieve substantie en andere geneesmiddelen of substanties.

## 5.2.5. Proeven naar werkzaamheid en veiligheid

5.2.5.1. Klinische proeven met controlegroep die relevant zijn voor de in de aanvraag vermelde indicatie.

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

1) Er worden, vooral bij proeven waarin de werking van het product niet objectief kan worden gemeten, zo veel mogelijk maatregelen genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.

2) Het protocol van de proef bevat een uitvoerige beschrijving van de te gebruiken statistische methoden, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in de proef zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de statistische waarde van de proef), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid.

Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een proef mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging van een proef met een deugdelijke controlepzet.

## 5.2.3. Rapports d'essais pharmacocinétiques chez l'homme

a) Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

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

Il est décrit les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, en particulier pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les essais précliniques.

En plus des essais pharmacocinétiques standards multi-échantillons, des analyses pharmacocinétiques de population reposant sur un échantillonnage clairsemé au cours d'essais cliniques peuvent aussi traiter des questions concernant les contributions de facteurs intrinsèques et extrinsèques à la variabilité de la relation dose-réaction pharmacocinétique. Des rapports d'essais pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains et chez des patients, des rapports d'essais pharmacocinétiques destinés à évaluer les effets de facteurs intrinsèques et extrinsèques, ainsi que des rapports d'essais pharmacocinétiques de la population sont fournis.

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

Les interactions pharmacocinétiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

## 5.2.4. Rapports d'essais de pharmacodynamie chez l'homme

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

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,
- la justification de la posologie et des conditions d'administration,
- le mode d'action, si possible.

L'action pharmacodynamique non corrélée à l'efficacité doit être décrite.

La démonstration des effets pharmacodynamiques chez l'homme n'est en soit pas suffisante pour justifier les conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

b) Si le médicament doit normalement être administré en concomitance avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe réalisés pour mettre en évidence une modification éventuelle de l'action pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques entre la substance active et d'autres médicaments ou substances médicamenteuses sont étudiées.

## 5.2.5. Rapports d'essais d'efficacité et de sécurité

5.2.5.1. Rapports d'essais cliniques contrôlés relatifs à l'indication invoquée

D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés si possible, randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celle d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

1) Dans toute la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, des mesures doivent être prises pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double aveugle.

2) Le protocole de l'essai doit comprendre une description complète des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participants à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique.

Les mesures prises pour éviter le biais, en particulier les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

De gegevens over veiligheid worden, rekening houdend met de door de Europese Commissie gepubliceerde richtsnoeren, bestudeerd, waarbij bijzondere aandacht is voor de voorvallen die tot wijziging van de dosering hebben geleid of bijkomende medicatie noodzakelijk hebben gemaakt, ernstige ongewenste voorvallen, voorvallen die tot intrekking hebben geleid, en sterfgevallen. Patiënten of groepen patiënten met een verhoogd risico worden vermeld en bijzondere aandacht wordt besteed aan mogelijk kwetsbare patiënten die in kleine aantallen aanwezig kunnen zijn, bv. kinderen, zwangere vrouwen, ouderen met een zwakke gezondheid, mensen met een duidelijke afwijking op het gebied van metabolisme of excretie enz. De gevolgen van de veiligheidsbeoordeling voor de mogelijke toepassingen van het geneesmiddel worden beschreven.

5.2.5.2. Klinische proeven zonder controlegroep, analyses van gegevens van meer dan een onderzoek en overige klinische proeven

De verslagen van deze proeven worden verstrekt.

5.2.6. Ervaringen na het in de handel brengen

Als het geneesmiddel al in derde landen is toegelaten, wordt informatie verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die dezelfde actieve substantie(s) bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid.

5.2.7. Statussen en lijsten van individuele patiënten

Statussen en lijsten van individuele patiëntgegevens die overeenkomstig de door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gepubliceerde desbetreffende richtsnoeren zijn ingediend, worden in dezelfde volgorde als de verslagen van de klinische proeven verstrekt en gepresenteerd en geïndiceerd naar onderzoek.

## DEEL II : SPECIFIEKE DOSSIERS EN EISEN VOOR VHB'S

Sommige geneesmiddelen hebben zodanige specifieke kenmerken dat alle eisen voor dossiers van aanvragen van een VHB die in deel I van deze bijlage zijn opgenomen, moeten worden aangepast.

In deze bijzondere situaties gelden passende aangepaste eisen voor de dossiers.

### I. LANGDURIG GEBRUIK IN DE MEDISCHE PRAKTIJK

Voor geneesmiddelen waarvan de actieve substanties « reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt », als bedoeld in artikel 6bis, § 2 van de wet op de geneesmiddelen, en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels :

De aanvrager verstrekt de modules 1, 2 en 3 overeenkomstig deel I van deze bijlage.

Voor de modules 4 en 5 wordt in een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie aandacht aan niet klinische en klinische kenmerken besteed.

De volgende specifieke voorschriften gelden voor het aantonen van langdurig gebruik in de medische praktijk :

a) Om vast te stellen dat bestanddelen van geneesmiddelen reeds lang in de medische praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren :

- de periode dat een substantie is gebruikt,
- kwantitatieve aspecten van het gebruik van de substantie,
- de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de substantie (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en
- de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling.

De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een substantie reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt, kan derhalve van geval tot geval verschillen. Deze kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de substantie als geneesmiddel in de Europese Gemeenschap.

Les données de sécurité sont passées en revue en prenant en compte les lignes directrices publiées par la Commission, eu égard en particulier aux événements se traduisant par des changements de dose ou la nécessité d'un traitement concomitant, des événements indésirables graves, des événements se traduisant par le retrait, et des décès. Tous patients ou groupes de patients à risque accru sont identifiés et une attention particulière est accordée aux patients potentiellement vulnérables qui peuvent être présents en petit nombre, par exemple les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées fragiles, les personnes avec des anomalies graves du métabolisme ou d'excrétion, etc. L'implication de l'évaluation de sécurité pour les utilisations éventuelles du médicament est décrite.

5.2.5.2. Rapports d'essais cliniques non contrôlés, rapports d'analyses de données issues de plus d'un essai et autres rapports d'essais cliniques

Ces rapports sont fournis.

5.2.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché

Si le médicament est déjà autorisé dans des pays tiers, les informations relatives aux réactions indésirables du médicament concerné et de médicaments contenant la même ou les mêmes substances actives doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays.

5.2.7. Cahiers d'observation et listes individuelles de patients

Lorsqu'ils sont soumis conformément à la ligne directrice pertinente publiée par l'Agence, les cahiers d'observation et les listes de données des patients sont fournis et présentés dans le même ordre que les rapports d'essais cliniques et indexés par essai.

## PARTIE II. — DOSSIERS D'AMM ET EXIGENCES SPECIFIQUES

Certains médicaments présentent des caractères spécifiques tels que toutes les exigences du dossier de demande d'AMM établies dans la partie I de la présente annexe, doivent être adaptées.

Pour tenir compte de ces situations particulières, les demandeurs respectent une présentation appropriée et adaptée du dossier.

### I. USAGE MEDICAL BIEN ETABLI

Pour les médicaments dont la ou les substances actives ont un « usage médical bien établi » visé à l'article 6bis, § 2 de la loi sur les médicaments et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, les règles spécifiques suivantes s'appliquent.

Le demandeur soumet les modules 1, 2 et 3 décrits dans la partie I de la présente annexe.

Pour les modules 4 et 5, une bibliographie scientifique détaillée traite des caractéristiques non-cliniques et cliniques.

Les règles spécifiques suivantes s'appliquent pour démontrer l'usage médical bien établi :

a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'usage médical des composants d'un médicament est bien établi sont :

- la durée d'utilisation d'une substance,
- les aspects quantitatifs de l'usage de la substance,
- le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (reflété dans la littérature scientifique publiée) et
- la cohérence des évaluations scientifiques.

En conséquence, des laps de temps différents peuvent être nécessaires pour démontrer l'usage bien établi de substances différentes. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un composant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première utilisation systématique et documentée de cette substance en tant que médicament dans l'Union européenne.



b) De door de aanvrager verstrekte documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid en bevat (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake « langdurig gebruik in de medische praktijk » is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat « bibliografische verwijzingen » naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek, enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien in de aanvraag op bevredigende wijze het gebruik van deze informatiebronnen wordt toegelicht en gerechtvaardigd.

c) Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en gemotiveerd wordt waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid kan worden aangetoond.

d) In de niet-klinische en/of klinische overzichten wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als gelijkwaardig kan worden beschouwd met het product waarvoor een VHB wordt aangevraagd.

e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

## II. IN WEZEN GELIJKWAARDIGE GENEESMIDDELEN

a) Aanvragen op basis van artikel 6bis, § 4 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (informed consent) bevatten alleen de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens op voorwaarde dat de aanvrager beschikt over toestemming van de houder van de oorspronkelijke VHB om te verwijzen naar de inhoud van diens modules 4 en 5.

b) Aanvragen op basis van artikel 6bis, § 1 van de wet op de geneesmiddelen (generieken) bevatten de in de modules 1, 2 en 3 van deel I van deze bijlage beschreven gegevens alsook gegevens die de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie met het oorspronkelijke geneesmiddel aantonen, op voorwaarde dat het oorspronkelijke geneesmiddel geen biologisch geneesmiddel is (zie deel II, punt 4, gelijkwaardige biologische geneesmiddelen).

In de niet-klinische en klinische overzichten en samenvattingen voor deze geneesmiddelen wordt in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed :

— de gronden waarop het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig wordt geacht;

— een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in fabricagepartijen van de actieve substantie(s) en van het eindproduct (en in voorkomend geval de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) als voorgesteld voor gebruik in de in de handel te brengen geneesmiddelen, met een beoordeling van deze verontreinigingen;

— een beoordeling van de proeven naar de biologische equivalentie of een motivering waarom geen proeven zijn uitgevoerd overeenkomstig de richtsnoeren voor « onderzoek naar biologische beschikbaarheid en biologische equivalentie »;

— een bijwerking van de gepubliceerde literatuur die voor de substantie en voor de aanvraag van belang is. Het kan aanvaardbaar zijn dat voor dit doelende artikelen in « peer review » vaktijdschriften worden geannoteerd;

— elke aanspraak in de SKP die niet bekend is van of is afgeleid van de kenmerken van het geneesmiddel en/of de therapeutische categorie ervan wordt in de niet-klinische of klinische overzichten en samenvattingen besproken en onderbouwd met gepubliceerde literatuur en/of aanvullende onderzoeken;

— indien van toepassing moet de aanvrager, wanneer deze aanspraak maakt op gelijkwaardigheid in wezen, aanvullende gegevens verstrekken teneinde het bewijs te leveren van de gelijkwaardigheid van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van de andere zouten, esters of derivaten van een actieve substantie waarvoor een vergunning is verleend.

b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et/ou de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de précommercialisation et de post-commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à « l'usage médical bien établi », il est en particulier nécessaire que les « références bibliographiques » à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explicite et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.

c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

d) Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'AMM a été faite en dépit des différences existantes.

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

## II. MEDICAMENTS ESSENTIELLEMENT SIMILAIRES

a) Les demandes fondées sur l'article 6bis, § 4 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (informed consent) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe pour autant que le demandeur a obtenu le consentement du titulaire de l'AMM originelle de faire des références croisées au contenu de ses modules 4 et 5.

b) Les demandes fondées sur l'article 6bis, § 1<sup>er</sup> de la loi sur les médicaments (génériques) contiennent les données décrites dans les modules 1, 2 et 3 de la partie I de la présente annexe et les données démontrant la biodisponibilité et la bioéquivalence avec le médicament originel à condition que ce dernier ne soit pas un médicament biologique (voir à la partie II.4 Médicaments biologiques similaires).

Pour ces produits, les résumés détaillés non-cliniques/cliniques se concentrent plus particulièrement sur les éléments suivants :

— les motifs pour invoquer la similarité essentielle;

— un résumé des impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage) dont l'utilisation est proposée dans le produit destiné à être mis sur le marché ainsi qu'une évaluation de ces impuretés;

— une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur « L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence »;

— une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance et la demande présente. L'annotation, à cette fin, d'articles publiés dans des revues avec « comité de lecture par des pairs » peut être acceptée;

— chaque caractéristique invoquée dans le RCP qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires;

— s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

### III. AANVULLENDE GEGEVENS DIE IN BIJZONDERE SITUATIES VEREIST ZIJN

Indien de actieve substantie van een in wezen gelijkwaardig geneesmiddel hetzelfde therapeutische deel bevat als het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel in combinatie met een ander zout of ester complex of derivaat, wordt indien de eigenschappen daarvan aanzienlijk afwijken wat betreft veiligheid en/of werkzaamheid aangetoond op basis van de farmacokinetiek, de farmacodynamiek en/of de toxiciteit van de verschillende zouten, esters of derivaten van deze actieve substantie, dat deze wel degelijk veilig en/of werkzaam zijn. Indien dit in die gevallen niet wordt aangetoond, wordt deze combinatie als een nieuwe actieve substantie beschouwd.

Indien een geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik, in een andere farmaceutische vorm wordt aangeboden of bestemd is om op een andere wijze dan wel in andere doses of met een andere dosering te worden toegediend, worden de resultaten van passende toxicologische, farmacologische en/of klinische proeven verstrekt.

### IV. GELIJKWAARDIGE BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

De bepalingen van artikel 6bis, § 1, van de wet op de geneesmiddelen, kunnen ontoereikend zijn in het geval van biologische geneesmiddelen. Indien op grond van de voor in wezen gelijkwaardige geneesmiddelen (generieke geneesmiddelen) vereiste informatie de gelijkwaardigheid van twee biologische geneesmiddelen niet kan worden aangetoond, worden hiervoor aanvullende gegevens, in het bijzonder het toxicologische en klinische profiel, verstrekt.

Indien een onafhankelijke aanvrager onder verwijzing naar een in de Europese Gemeenschap toegelaten oorspronkelijk geneesmiddel na het verstrijken van de periode van gegevensbescherming een aanvraag voor een VHB indient voor een biologisch geneesmiddel, als gedefinieerd in deel I, punt 3.2, van deze bijlage, wordt de volgende aanpak toegepast.

— De te verstrekken informatie blijft niet beperkt tot de modules 1, 2 en 3 (chemische, farmaceutische en biologische gegevens), aangevuld met gegevens over de biologische equivalentie en de biologische beschikbaarheid. Per geval wordt overeenkomstig de relevante wetenschappelijke richtsnoeren vastgesteld welke en hoeveel aanvullende gegevens (d.w.z. toxicologische en overige niet-klinische en passende klinische gegevens) moeten worden verstrekt.

— Vanwege de diversiteit van biologische geneesmiddelen stelt het FAGG, rekening houdend met de specifieke kenmerken van elk afzonderlijk geneesmiddel, vast welke gespecificeerde proeven, als bedoeld in de modules 4 en 5, vereist zijn.

De toe te passen algemene beginselen worden behandeld in door het Europees Bureau gepubliceerde richtsnoeren, waarin rekening wordt gehouden met de kenmerken van het betrokken biologische geneesmiddel. Indien het oorspronkelijke toegelaten geneesmiddel meer dan een indicatie heeft, worden de werkzaamheid en veiligheid van het volgens de aanvrager gelijkwaardige geneesmiddel voor elke in de aanvraag vermelde indicatie afzonderlijk gemotiveerd of zo nodig aangetoond.

### V. COMBINATIEGENEESMIDDELEN

Aanvragen op basis van artikel 6bis, § 3, van de wet op de geneesmiddelen, betreffen nieuwe geneesmiddelen die uit ten minste twee actieve substanties bestaan en die niet eerder als combinatiegeneesmiddel zijn toegelaten.

Voor deze aanvragen wordt een volledig dossier (modules 1 tot en met 5) voor het combinatiegeneesmiddel verstrekt. In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de fabricagelocaties en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal.

### VI. DOCUMENTATIE VOOR AANVRAGEN IN UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Wanneer de aanvrager kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat :

— de indicaties waarvoor het product is bedoeld zo zelden voorkomen dat niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat de aanvrager volledige gegevens verstrekt, of

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

### III. DONNEES SUPPLEMENTAIRES EXIGEES DANS DES SITUATIONS SPECIFIQUES

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, il y lieu s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité de démontrer la preuve que sur base de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et/ou de la toxicité des différents sels, esters ou dérivés de cette substance active, qu'ils sont effectivement sûr et/ou efficace. Si ce n'est pas démontré dans ces cas, cette association est à considérer comme une nouvelle substance active.

Lorsqu'un médicament est destiné à un usage thérapeutique différent ou présenté sous une forme pharmaceutique différente ou qu'il doit être administré par des voies différentes ou avec un dosage différent ou avec une posologie différente, il y lieu de fournir les résultats des essais toxicologiques et pharmacologiques appropriés et/ou des essais cliniques.

### IV. MEDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Les dispositions de l'article 6bis, § 1<sup>er</sup>, de la loi sur les médicaments peuvent ne pas suffire dans le cas des médicaments biologiques. Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies.

Lorsqu'un médicament biologique tel que défini dans la partie I, paragraphe 3.2 de la présente annexe qui se réfère au médicament d'origine ayant obtenu une AMM dans l'Union européenne, fait l'objet d'une demande d'AMM de la part d'un demandeur indépendant après l'expiration de la période de protection des données, la démarche suivante s'applique.

— L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.

— En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'AFMPS définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément.

Les principes généraux à appliquer sont traités dans une ligne directrice prenant en compte les caractéristiques du médicament biologique concerné publiée par l'Agence européenne. Au cas où le médicament autorisé à l'origine a plus d'une indication, l'efficacité et la sécurité du médicament revendiquées comme étant similaires doivent être justifiées ou, au besoin, démontrées séparément pour chacune des indications revendiquées.

### V. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES FIXES

Les demandes fondées sur l'article 6bis, § 3, de la loi sur les médicaments concernent de nouveaux médicaments composés d'au moins deux substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant comme association médicamenteuse fixe.

Pour ces demandes, un dossier complet (modules 1 à 5) est à fournir pour l'association médicamenteuse fixe. Le cas échéant, il y a lieu de fournir l'information concernant les sites de fabrication et l'évaluation de sécurité des agents adventices. Les informations concernant les substances actives individuelles font partie d'un dossier unique de demande d'AMM.

### VI. DOCUMENTATION POUR DES DEMANDES D'AUTORISATION DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Lorsque, conformément à l'article 6, §1bis, alinéa 9, de la loi sur les médicaments, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'emploi car :

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

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

— het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek, kunnen, overeenkomstig artikel 6, § 1bis, negende lid van de wet op de geneesmiddelen specifieke verplichtingen aan een VHB worden verbonden.

Deze verplichtingen kunnen het volgende omvatten :

— de aanvrager moet binnen een door het FAGG vastgestelde termijn een gespecificeerd onderzoeksprogramma voltooien; op basis van de resultaten van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld;

— het geneesmiddel mag alleen op voorschrift worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis en in geval van radiofarmaceutica door een bevoegd persoon, worden toegediend;

— in de bijsluiter en in alle overige medische informatie moet de arts erop worden gewezen dat over het geneesmiddel in bepaalde, gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

## VII. GEMENGDE AANVRAGEN

Onder « gemengde aanvragen » worden verstaan aanvraagdossiers van VHB's waarin module 4 en/of module 5 bestaat uit een combinatie van enerzijds verslagen van door de aanvrager uitgevoerde beperkte niet-klinische en/of klinische proeven en anderzijds bibliografische verwijzingen. De overige module of modules komen overeen met de in deel I van deze bijlage beschreven structuur. Het FAGG aanvaardt per geval de door de aanvrager voorgestelde vorm.

### DEEL III : BIJZONDERE GENEESMIDDELEN

Dit deel bevat specifieke eisen in verband met de aard van bepaalde geneesmiddelen.

#### I. BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

##### 1.1. Uit plasma bereide geneesmiddelen

Voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide geneesmiddelen kunnen, in afwijking van de bepalingen van module 3, de in « Informatie over de grondstoffen en basismaterialen » vermelde dossier-eisen voor uit menselijk bloed of menselijk plasma bereide grondstoffen worden vervangen door een overeenkomstig dit deel gecertificeerd plasmabasisdossier.

###### a) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage :

— wordt onder « plasmabasisdossier » verstaan een op zichzelf staand dossier, dat separaat is van het dossier van een VHB, en dat alle relevante, gedetailleerde informatie bevat over het volledige menselijke plasma dat wordt gebruikt als grondstof en/of basismateriaal voor de vervaardiging van sub- of halfproducten, bestanddelen van excipiënten en actieve substanties die deel uitmaken van de geneesmiddelen of medische hulpmiddelen die bedoeld zijn in bovenvermeld besluit van 18 maart 1999 /Richtlijn 2000/70/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 november 2000 tot wijziging, voor wat medische hulpmiddelen betreft die stabiele derivaten van menselijk bloed of menselijk plasma bevatten, van Richtlijn 93/42/EEG van de Raad;

— wordt door alle centra of instellingen die menselijk plasma fractioneren of verwerken de reeks relevante gedetailleerde informatie opgesteld en voortdurend bijgewerkt waarnaar in het plasmabasisdossier wordt verwezen;

— dient de aanvrager of de vergunninghouder het plasmabasisdossier bij het Europees Bureau of het FAGG in. Indien de aanvrager of de houder van de VHB niet de houder van het plasmabasisdossier is, wordt het plasmabasisdossier aan de aanvrager of de houder van de VHB ter beschikking gesteld zodat hij dit bij de bevoegde instantie kan indienen. De aanvrager of houder van de VHB neemt in alle gevallen de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich;

— wacht het FAGG die de VHB beoordeelt, tot het Europees Bureau het certificaat heeft afgegeven alvorens een besluit over de aanvraag te nemen;

— verwijst elk dossier van een VHB van een geneesmiddel dat een uit menselijk plasma bereid bestanddeel bevat naar het plasmabasisdossier van het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma.

— des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements, l'AMM peut alors être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes :

— le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'AFMPS, dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque,

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

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

## VII. DEMANDES MIXTES D'AMM

On entend par demandes mixtes d'AMM des dossiers de demande d'AMM où le module 4 et/ou 5 consiste en une association de rapports d'essais non-cliniques et/ou cliniques limités réalisés par le demandeur et de références bibliographiques. Tous les autres modules sont conformes à la structure décrite dans la partie I de la présente annexe. L'AFMPS accepte le format proposé présenté par le demandeur au cas par cas.

### PARTIE III : MEDICAMENTS PARTICULIERS

La présente partie établit les exigences spécifiques relatives à des médicaments identifiés de par leur nature particulière.

#### I. MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

##### 1.1. Médicaments dérivés du plasma

Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans « L'information relative aux matières de départ et aux matières premières » concernant les dossiers, peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/plasma humains.

###### a) Principes

Aux fins de la présente annexe :

— On entend par Dossier Permanent du Plasma une documentation autonome qui est distincte du dossier d'AMM et qui fournit toutes les informations détaillées pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient et de la ou des substances actives faisant partie des médicaments ou des dispositifs médicaux visés dans l'arrêté du 18 mars 1999 susmentionné/Directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains;

— Chaque centre ou établissement de fractionnement/traitement du plasma humain prépare et met à jour l'ensemble des informations pertinentes détaillées visées dans le Dossier Permanent du Plasma;

— Le Dossier Permanent du Plasma est soumis à l'Agence européenne ou à l'AFMPS par le demandeur d'AMM ou le titulaire de l'AMM. Lorsque le demandeur de l'AMM ou le titulaire de l'AMM est différent du titulaire du Dossier Permanent du Plasma, le Dossier Permanent du Plasma est mis à la disposition du demandeur ou du titulaire de l'AMM afin d'être soumis à l'autorité compétente. Dans tous les cas, le demandeur ou le titulaire de l'AMM assume la responsabilité du médicament.

— L'AFMPS qui procède à l'évaluation de l'AMM attend que l'Agence européenne délivre le certificat avant de prendre une décision sur la demande.

— Tout dossier de demande d'AMM contenant un composant dérivé du plasma humain fait référence au Dossier Permanent du Plasma correspondant au plasma utilisé comme matière de départ/première.



## b) Inhoud

Overeenkomstig artikel 51 van dit besluit /Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, dat verwijst naar de eisen voor donoren en het testen van donaties, bevat het plasmabasisdossier informatie over het als grondstof of basismateriaal gebruikte plasma, in het bijzonder over :

## 1) de oorsprong van het plasma :

(i) informatie over de centra of instellingen waar het bloed of het plasma wordt afgenomen, alsook over de inspectie en de erkenning ervan, en epidemiologische gegevens over door bloed overdraagbare infecties;

(ii) informatie over de centra of instellingen waar de donaties en de plasmapools worden gecontroleerd, alsook over de inspectie en de erkenning ervan;

(iii) de selectie- en uitsluitingscriteria voor donoren van bloed of plasma;

(iv) het bestaande systeem dat het mogelijk maakt de weg die elke donatie heeft gevolgd van de instelling waar het bloed of het plasma is verzameld tot het eindproduct en vice versa te traceren;

## 2) de kwaliteit en de veiligheid van het plasma :

(i) de naleving van de monografieën van de Europese Farmacopee;

(ii) de controle van donaties en pools van bloed en plasma op infectieus materiaal, alsook informatie over de controlemethoden en, in het geval van plasmacollecties, validatiegegevens over de gebruikte tests;

(iii) de technische kenmerken van de zakken voor de verzameling van bloed of plasma, alsook informatie over de als anticoagulans gebruikte oplossingen;

(iv) de omstandigheden waaronder het plasma wordt bewaard en vervoerd;

(v) de procedures voor inventarisatieperiodes (inventory holds) en/of quarantaineperiodes;

(vi) de typering van de plasmapool;

3) het bestaande systeem tussen de fabrikant van het uit plasma bereide geneesmiddel en/of het centrum of de instantie die het plasma fractioneert of verwerkt enerzijds en de centra of instellingen die het bloed of het plasma verzamelen en controleren anderzijds, waarin de voorwaarden van hun interactie en hun overeengekomen specificaties zijn gedefinieerd.

Bovendien wordt in het plasmabasisdossier een lijst opgenomen van de geneesmiddelen waarvoor het basisdossier geldt, met de vermelding of een VHB is verleend of dat de procedure van de verlening van een dergelijke VHB nog loopt, met inbegrip van de geneesmiddelen die bedoeld zijn in bovenvermelde wet van 7 mei 2004/bovenvermelde Richtlijn 2001/20/EEG.

## c) Beoordelingencertificering

— Voor geneesmiddelen waarvoor nog geen VHB is verleend, dient de aanvrager van een VHB bij het FAGG een volledig dossier in, dat vergezeld gaat van een separaat plasmabasisdossier wanneer nog niet zo een dossier bestaat.

— Het plasmabasisdossier wordt door het Europees Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor het plasmabasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Gemeenschap geldig.

— Het plasmabasisdossier wordt jaarlijks bijgewerkt en opnieuw gecertificeerd.

— Voor latere wijzigingen in de voorwaarden van het plasmabasisdossier wordt de beoordelingsprocedure gevolgd van bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 1085/2003. De voorwaarden voor de beoordeling van deze wijzigingen zijn vastgelegd bij deze Verordening.

— Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt het FAGG die de aanvraag tot VHB behandelt of die de VHB heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het plasmabasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

## b) Contenu

Conformément aux dispositions de l'article 51 du présent arrêté/Directive 2002/98/CE du parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, et modifiant la Directive 2001/83/CE, qui vise les exigences pour les donneurs et le contrôle des dons, le Dossier Permanent du Plasma contient des informations sur le plasma utilisé comme matière de départ/première, en particulier :

## 1) Origine du plasma :

(i) Information sur les centres ou les établissements où la collecte de sang/plasma est effectuée, y compris leur inspection et leur agrément, ainsi que les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang;

(ii) Information sur les centres ou établissements où le contrôle des dons et des mélanges de plasma est effectué, y compris leur statut à l'égard de l'inspection et de l'agrément;

(iii) Critères de sélection/d'exclusion pour les donneurs de sang/plasma;

(iv) Système en place permettant d'assurer la traçabilité de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis et usinage.

## 2) Qualité et sécurité du plasma :

(i) Conformité avec les monographies de la Pharmacopée européenne;

(ii) Contrôle des dons et mélanges de sang/plasma pour la détection d'agents infectieux, y compris l'information sur les méthodes utilisées pour ces contrôles et, dans le cas des mélanges de plasma, données de validation des tests utilisés;

(iii) Caractéristiques techniques des poches pour la collecte de sang et de plasma, y compris l'information sur les solutions d'anticoagulants utilisées;

(iv) Conditions de conservation et de transport du plasma;

(v) Procédures pour le retrait et/ou la période de quarantaine éventuelle des lots de plasma;

(vi) Caractérisation du mélange de plasma.

3) Système en place entre le fabricant du médicament dérivé du plasma et/ou l'opérateur procédant au fractionnement/traitement du plasma d'une part, et les centres ou établissements de collecte et de contrôle du sang/plasma d'autre part, qui définit les conditions de leur interaction et les spécifications convenues.

En outre, le Dossier Permanent du Plasma dresse la liste des médicaments pour lesquels ce Dossier Permanent du Plasma est valide, que les médicaments aient obtenu ou soient en voie d'obtenir une AMM, y compris les médicaments visés à la loi du 7 mai 2004 susmentionnée/Directive 2001/20/CE susmentionnée.

## c) Evaluation et certification

— Pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés, le demandeur de l'AMM soumet un dossier complet à l'AFMPS, auquel est joint un Dossier Permanent du Plasma séparé lorsqu'il n'en existe pas déjà un.

— Le Dossier Permanent du Plasma fait l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence européenne. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité du Dossier Permanent du Plasma à la législation communautaire, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union européenne.

— Le Dossier Permanent du Plasma est mis à jour et certifié à nouveau annuellement.

— Les changements introduits ultérieurement dans les termes d'un Dossier Permanent du Plasma doivent respecter la procédure d'évaluation établie par le Règlement (CE) N° 1085/2003 susmentionné. Les conditions d'évaluation de ces modifications sont établies par ce Règlement.

— Dans une seconde étape par rapport aux dispositions des premier, deuxième, troisième et quatrième tirets, l'AFMPS qui accordera ou a accordé l'AMM prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent du Plasma sur le(s) médicament(s) concerné(s).

— Indien een plasmabasisdossier uitsluitend overeenkomt met uit bloed of plasma bereide geneesmiddelen waarvan de VHB tot België is beperkt, wordt de wetenschappelijke en technische beoordeling van dat basisdossier, in afwijking van de bepalingen in het tweede streepje, door het FAGG uitgevoerd.

## 1.2. Vaccins

Voor vaccins gelden, in afwijking van de bepalingen van module 3 inzake «actieve substanties», de volgende eisen indien ze op het gebruik van een systeem van vaccinatiegeenbasisdossiers zijn gebaseerd.

Het aanvraagdossier van een VHB van een vaccin bevat, met uitzondering van influenzavaccins voor mensen, een vaccinatiegeenbasisdossier voor elk vaccinatiegeen dat een actieve substantie van het vaccin is.

### a) Beginselen

Voor de toepassing van deze bijlage :

— wordt onder « vaccinatiegeenbasisdossier » verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een VHB van een vaccin, dat alle relevante biologische, farmaceutische en chemische informatie bevat over de actieve substanties die deel van het geneesmiddel uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een VHB worden ingediend;

— kan een vaccin een of verschillende afzonderlijke vaccinatiegeenen bevatten. Een vaccin bevat evenveel actieve substanties als vaccinatiegeenen;

— bevat een gecombineerd vaccin ten minst twee afzonderlijke vaccinatiegeenen die bedoeld zijn om een of meer infectieziekten te voorkomen;

— wordt onder « monovalent vaccin » verstaan een vaccin dat één vaccinatiegeen bevat dat bedoeld is om één infectieziekte te voorkomen.

### b) Inhoud

Het vaccinatiegeenbasisdossier bevat de volgende informatie die is afgeleid uit het gedeelte over actieve substanties van module 3 (kwalitatieve gegevens), zoals beschreven in deel I van deze bijlage :

actieve substantie :

1. algemene informatie, inclusief de naleving van de relevante monografie(en) van de Europese Farmacopee;

2. informatie over de vervaardiging van de actieve substantie : deze rubriek betreft het fabricageproces, informatie over de grondstoffen en basismaterialen, specifieke maatregelen in verband met overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE's) en de veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal en de faciliteiten en uitrusting;

3. typering van de actieve substantie;

4. kwaliteitscontrole van de actieve substantie;

5. referentienorm en -materialen;

6. verpakking en sluitsysteem van de actieve substantie;

7. houdbaarheid van de actieve substantie.

### c) Beoordelingencertificering

— Voor nieuwe vaccins die een nieuw vaccinatiegeen bevatten dient de aanvrager bij het FAGG een volledig aanvraagdossier voor een VHB in, met inbegrip van alle vaccinatiegeenbasisdossiers die overeenkomen met elk afzonderlijk vaccinatiegeen dat deel uitmaakt van het nieuwe vaccin, wanneer voor het afzonderlijke vaccinatiegeen nog geen basisdossier bestaat. Elk vaccinatiegeenbasisdossier wordt door het Europees Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk vaccinatiegeenbasisdossier een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de hele Europese Gemeenschap geldig.

— De bepalingen van het eerste streepje gelden ook voor vaccins die bestaan uit een nieuwe combinatie van vaccinatiegeenen, ongeacht of een of meer van deze vaccinatiegeenen deel uitmaken van reeds in de Europese Gemeenschap toegelaten vaccins of niet.

— Par dérogation aux dispositions du deuxième tiret du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent du Plasma correspond uniquement à des médicaments dérivés du sang/plasma dont l'AMM est limitée à la Belgique, l'évaluation scientifique et technique dudit Dossier Permanent du Plasma est réalisée par l'AFMPS.

## 1.2. Vaccins

Pour les vaccins et par dérogation aux dispositions du module 3 portant sur « les substances actives », les exigences suivantes s'appliquent lorsqu'elles sont fondées sur l'utilisation d'un système de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant.

Le dossier de demande d'AMM d'un vaccin autre que le vaccin dirigé contre la grippe doit comporter un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour tout antigène vaccinant qui est une substance active de ce vaccin.

### a) Principes

Aux fins de la présente annexe :

— On entend par Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant une partie autonome du dossier de demande d'AMM d'un vaccin, qui contient toute l'information pertinente de nature biologique, pharmaceutique et chimique concernant chacune des substances actives composant ce médicament. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présenté(s) par le même demandeur ou titulaire d'AMM.

— Un vaccin peut contenir un ou plusieurs antigènes vaccinaux distincts. Il y a autant de substances actives que d'antigènes vaccinaux présents dans un vaccin.

— Un vaccin combiné contient au moins deux antigènes vaccinaux distincts, destinés à prévenir une ou plusieurs maladies infectieuses.

— Un vaccin monovalent est un vaccin qui contient un antigène vaccinant destiné à prévenir une seule maladie infectieuse.

### b) Contenu

Le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant contient les informations suivantes extraites de la partie pertinente (Substance active) du module 3 concernant les « données de qualité » définies dans la partie I de la présente annexe :

Substance active

1. Information générale, concernant notamment le respect de la ou des monographies pertinentes de la Pharmacopée européenne;

2. Information sur la fabrication de la substance active : cette rubrique doit couvrir le procédé de fabrication, l'information sur les matières de départ et premières, les mesures spécifiques sur les EST et les agents adventices, l'évaluation de sécurité et les installations et les équipements;

3. Caractérisation de la substance active;

4. Contrôle de qualité de la substance active;

5. Normes ou substances de référence;

6. Système de fermeture du conditionnement de la substance active;

7. Stabilité de la substance active.

### c) Evaluation et certification

— Pour les vaccins nouveaux, le demandeur soumet à l'AFMPS un dossier de demande d'AMM complet comprenant tous les Dossiers Permanents de l'Antigène Vaccinant correspondant à chaque antigène vaccinant composant le vaccin nouveau lorsqu'il n'existe pas déjà de Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. L'Agence européenne procède à une évaluation technique et scientifique de chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Une évaluation positive donne lieu à la délivrance d'un certificat de conformité à la législation européenne pour chaque Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant, qui est accompagné du rapport d'évaluation. Ce certificat s'applique dans toute l'Union européenne.

— Les dispositions du premier tiret s'appliquent aussi à tout vaccin qui consiste en une association nouvelle d'antigènes vaccinaux, indépendamment du fait qu'un ou plusieurs de ces antigènes vaccinaux entrent ou non dans la composition de vaccins déjà autorisés dans l'Union européenne.

— Wijzigingen van de inhoud van een vaccinantiegenbasisdossier voor een in de Europese Gemeenschap toegelaten vaccin worden door het Europees Bureau wetenschappelijk en technisch beoordeeld overeenkomstig de procedure die is vastgelegd in bovenvermelde Verordening (EG) nr. 1085/2003. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Europees Bureau een certificaat van overeenstemming met de Gemeenschapswetgeving voor het vaccinantiegenbasisdossier. Dit certificaat is in de hele Europese Gemeenschap geldig.

— Indien een vaccinantiegenbasisdossier uitsluitend overeenkomt met een vaccin waarvoor een VHB geldt die niet volgens een communautaire procedure is of zal worden verleend, wordt, op voorwaarde dat het toegelaten vaccin vaccinantigenen bevat die niet volgens een communautaire procedure zijn beoordeeld, de wetenschappelijke en technische beoordeling van het vaccinantiegenbasisdossier en de latere wijzigingen ervan, in afwijking van de bepalingen van het eerste, tweede en derde streepje, uitgevoerd door het FAGG die de aanvraag tot VHB behandelt of die de VHB heeft verleend.

— Als tweede stap volgend op het in het eerste, tweede, derde en vierde streepje bepaalde houdt het FAGG die de aanvraag tot VHB behandelt of die de VHB heeft verleend, rekening met de gevolgen van de certificering, de hercertificering of de wijziging van het vaccinantiegenbasisdossier voor het geneesmiddel of de geneesmiddelen in kwestie.

## II. RADIOFARMACEUTICA EN UITGANGSSTOFFEN

### 2.1. Radiofarmaceutica

Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt voor aanvragen op basis van artikel 51 van dit besluit een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen :

#### Module 3

a) In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder « de actieve substantie » verstaan, dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. De beschrijving van de wijze van vervaardiging van radiofarmaceutische kits bevat details over de vervaardiging van de kit en details van de aanbevolen uiteindelijke handelwijze om het radioactieve geneesmiddel te produceren. De noodzakelijke specificaties van de radionuclide worden beschreven, in voorkomend geval overeenkomstig de algemene monografie of de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee. Daarnaast worden de substanties die essentieel zijn voor de radioactieve labeling beschreven. De structuur van de substantie waarvoor radioactieve labeling heeft plaatsgevonden, wordt ook beschreven.

Bij radionucliden worden de betrokken nucleaire reacties besproken.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochterradionuclide als actieve substantie beschouwd.

b) Er worden bijzonderheden verstrekt omtrent de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit.

c) Onder grondstoffen vallen ook de te bestralen materialen.

d) Er wordt aandacht besteed aan chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie ervan met de biologische distributie.

e) De zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven.

f) Voor generatoren worden bijzonderheden verstrekt omtrent de controle van de moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluat worden gegevens verstrekt over de controle van de moeder- radionucliden en andere bestanddelen van het generatorsysteem.

g) De eis dat het gehalte aan actieve substanties wordt uitgedrukt in het gewicht van de werkzame delen, is alleen voor radiofarmaceutische kits van toepassing. Voor radionucliden wordt de radioactiviteit uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens wordt de aard van de straling vermeld.

h) Voor kits worden in de specificaties van het eindproduct controles van de werking van producten na radioactieve labeling opgenomen. Daarbij wordt de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactief gelabelde stof afdoende gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling essentieel zijn, worden kwalitatief en kwantitatief bepaald.

— Les changements dans le contenu d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant pour un vaccin autorisé dans l'Union européenne font l'objet d'une évaluation scientifique et technique réalisée par l'Agence européenne conformément à la procédure établie dans le Règlement (CE) N° 1085/2003 susmentionné. En cas d'évaluation positive, l'Agence européenne délivre un certificat de conformité à la législation communautaire pour le Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant. Le certificat délivré s'applique dans toute l'Union européenne.

— Par dérogation aux dispositions des premier, second et troisième tirets du présent point (évaluation et certification), lorsqu'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant correspond uniquement à un vaccin qui fait l'objet d'une AMM qui n'a pas été/ne sera pas délivrée conformément à une procédure communautaire et, à condition que le vaccin autorisé comporte des antigènes vaccinaux qui n'ont pas été évalués par le biais d'une procédure communautaire, l'évaluation scientifique et technique du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant précité et de ses modifications ultérieures est alors réalisée par l'AFMPS qui a traité la demande d'AMM ou qui a accordé l'AMM.

— Dans un deuxième temps par rapport aux dispositions des premier, deuxième et troisième tirets, la DG M qui a traité ou a accordé l'AMM prend en compte la certification, la re-certification ou la modification du Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant sur le(s) médicament(s) concerné(s).

## II. RADIOFARMACEUTIQUES ET PRECURSEURS

### 2.1. Radiopharmaceutiques

Aux fins du présent chapitre, les demandes fondées sur l'article 51 du présent arrêté fournissent un dossier complet où figurent les détails spécifiques suivants :

#### Module 3

a) Dans le contexte d'une trousse pour le marquage au moyen d'un radionuclide après livraison par le fabricant, la substance active est considérée comme la substance de la formulation qui est destinée à porter ou lier le radionuclide. La description de la méthode de fabrication de la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique comprend les détails de la fabrication de la trousse et des détails de la transformation finale recommandée pour produire le médicament radioactif. Les spécifications nécessaires du radionuclide sont décrites conformément, le cas échéant, à la monographie générale ou aux monographies spécifiques de la Pharmacopée européenne. En outre, tous les composés nécessaires pour le marquage au moyen d'un radionuclide sont décrits. La structure de la substance active est aussi décrite.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires dès leur formation sont discutées.

Dans un générateur, les radionucléides pères et fils sont considérés comme des substances actives.

b) Les détails de la nature du radionuclide, de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'activité totale et l'activité spécifique doivent être indiqués.

c) Les matières premières comprennent les matières constituant la cible d'irradiation.

d) Les considérations sur la pureté chimique/radiochimique et leurs relations à la biodistribution sont indiquées.

e) La pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont précisées.

f) Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais pour les radionucléides père et fils sont exigés. Pour les éluats de générateurs, les essais sur les radionucléides père et sur les autres composants du générateur sont fournis.

g) La teneur en substances actives doit s'exprimer obligatoirement en terme de masse et s'applique seulement aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, l'activité est exprimée en becquerels à une date donnée et, si nécessaire, à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

h) Pour la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique, les spécifications du produit fini comprennent des essais pour vérifier la qualité du radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléidique du composé radiomarqué sont inclus. Tous les composés nécessaires pour le radiomarquage sont identifiés et testés.



i) Voor radionuclidegeneratoren, radionuclidekits en radioactief gelabelde producten wordt informatie over de houdbaarheid verstrekt. De houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in verpakkingen met meer dan één dosis wordt gedocumenteerd.

#### Module 4

Aangenomen wordt dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit een gevolg van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica wordt dan ook aandacht besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en aan stralingsdosimetrieaspecten. De blootstelling van organen of weefsels aan straling wordt gedocumenteerd. Er worden ramingen opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaalde toedieningsweg.

#### Module 5

De resultaten van klinische proeven worden in voorkomend geval in de klinische overzichten opgenomen; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

### 2.2. Radiofarmaceutische uitgangsstoffen voor radioactieve labeling

In het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd, is het hoofddoel informatie te geven over de mogelijke gevolgen van weinig efficiënte radioactieve labeling of van de in vivo dissociatie van het radioactief gelabelde conjugaat, d.w.z. vraagstukken in verband met de effecten van de vrije radionuclide voor de patiënt. Bovendien wordt relevante informatie gegeven over de beroepsrisico's, d.w.z. de blootstelling van het ziekenhuispersoneel en van het milieu aan straling.

In het bijzonder wordt in voorkomend geval de volgende informatie gegeven :

#### Module 3

Module 3 is in voorkomend geval van toepassing op de VHB van radiofarmaceutische uitgangsstoffen, zoals hierboven onder a) tot en met i) gedefinieerd.

#### Module 4

De resultaten worden verstrekt van proeven naar de toxiciteit bij eenmalige toediening en bij herhaalde toediening die zijn uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken van bovenvermeld besluit van 6 maart 2002 /bovenvermelde Richtlijnen 2004/10/EG en 2004/9/EG; het ontbreken van deze resultaten wordt gemotiveerd.

Onderzoeken naar de mutageniteit van de radionuclide worden in dit bijzondere geval niet nuttig geacht.

Er wordt informatie gegeven over de chemische toxiciteit en over de dispositie van de relevante «koude» nuclide.

#### Module 5

Klinische informatie die afkomstig is van klinische proeven naar de uitgangsstof zelf wordt niet relevant geacht in het specifieke geval van een radiofarmaceutische uitgangsstof die uitsluitend voor radioactieve labeling is bestemd.

Er wordt echter wel informatie gegeven waaruit de klinische bruikbaarheid van de radiofarmaceutische uitgangsstof blijkt wanneer deze wordt gebonden aan relevante transportmoleculen.

### III. HOMEOPATISCHE GENEESMIDDELEN

Dit hoofdstuk bevat specifieke bepalingen over de toepassing van de modules 3 en 4 op homeopathische geneesmiddelen, als gedefinieerd in artikel 1, 5) van de wet op de geneesmiddelen.

#### Module 3

Module 3 is van toepassing op de documenten die overeenkomstig artikel 40 van dit besluit worden ingediend bij de vereenvoudigde registratie van de in artikel 38 van dit besluit bedoelde homeopathische geneesmiddelen en op de documenten voor de toelating van andere homeopathische geneesmiddelen, als bedoeld in artikel 41 van dit besluit, behoudens de volgende wijzigingen.

##### a) Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een registratie is beschreven moet overeenkomen met de Latijnse titel van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, een officiële farmacopee van een Lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke Lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

i) La stabilité doit être établie pour les générateurs de radionucléides, la trousse pour préparation d'un radiopharmaceutique et les produits marqués. En cas de présentations en flacons multidoses la stabilité au cours de leur utilisation doit être documentée.

#### Module 4

Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, il s'agit d'une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapie, il s'agit de l'effet recherché. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit donc tenir compte des exigences pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des organes et tissus aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et reconnu au plan international pour une voie d'administration donnée.

#### Module 5

Les résultats des essais cliniques sont fournis lorsqu'ils sont applicables et justifiés dans les résumés détaillés cliniques.

### 2.2. Précurseurs radiopharmaceutiques à des fins de radiomarquage

Dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage, l'objectif primaire consiste à présenter l'information qui traiterait des conséquences possibles d'une faible efficacité de radiomarquage ou une dissociation de la substance radiomarkée, à savoir des questions ayant trait aux effets produits chez le patient par un radionucléide libre. En outre, il est également nécessaire de présenter les informations pertinentes ayant trait aux risques professionnels, à savoir l'exposition du personnel hospitalier et de l'environnement aux radiations.

En particulier, l'information suivante, lorsqu'elle s'applique, est fournie :

#### Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent à l'AMM de précurseurs radiopharmaceutiques définis plus haut (points a) à i)), le cas échéant.

#### Module 4

Concernant la toxicité par administration unique et par administration répétée, les résultats des essais réalisés conformément aux dispositions relatives aux bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté du 6 mars 2002 susmentionné/Directives 2004/10/CE et 2004/9/CE susmentionnées sont fournies, sauf lorsque le fait de ne pas les fournir est justifié.

Les études de mutagenicité sur le radionucléide ne sont pas considérées comme nécessaires dans ce cas particulier.

L'information relative à la toxicité chimique du nucléide « froid » et sa biodistribution est présentée.

#### Module 5

Les informations cliniques dégagées des essais cliniques sur le précurseur lui-même ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cas spécifique d'un précurseur radiopharmaceutique destiné uniquement à des fins de radiomarquage.

Toutefois, les informations démontrant l'utilité clinique du précurseur radiopharmaceutique lorsqu'il est attaché aux molécules porteuses pertinentes sont présentées.

### III. MÉDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

La présente section définit les dispositions spécifiques concernant l'application des modules 3 et 4 aux médicaments homéopathiques définis à l'article 1<sup>er</sup>, 5) de la loi sur les médicaments.

#### Module 3

Les dispositions du module 3 s'appliquent aux documents soumis conformément à l'article 40 du présent arrêté pour l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques visées à l'article 38 du présent arrêté et aux documents pour l'autorisation des médicaments homéopathiques visés à l'article 41 du présent arrêté avec les modifications suivantes.

##### a) Terminologie

Le nom latin de la souche homéopathique décrite dans le dossier de demande d'enregistrement doit correspondre au titre latin de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une pharmacopée officielle d'un Etat membre. Le cas échéant, le ou les noms traditionnels utilisés dans chaque Etat membre sont à fournir.

#### b) Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en documenten over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitseisen gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen alsook voor tussenstappen in het fabricageproces dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen. Indien mogelijk is een kwantitatieve analyse vereist indien toxische bestanddelen aanwezig zijn en indien de kwaliteit van de uiteindelijke verdunde oplossing die in het product wordt opgenomen door de hoge verdunningsgraad niet kan worden gecontroleerd. Elke stap van het fabricageproces, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het eindproduct wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunningen, vindt de verdunning plaats volgens de homeopathische fabricagemethoden die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee of anderszins in een officiële farmacopee van een Lidstaat.

#### c) Controle van het eindproduct

De algemene kwaliteitseisen zijn van toepassing op homeopathische eindproducten; elke uitzondering wordt door de aanvrager afdoende gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden vastgesteld en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat vaststelling en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de oplossing ervan in het eindproduct, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het fabricage- en verdundingsproces.

#### d) Houdbaarheidsproeven

De houdbaarheid van het eindproduct moet worden aangetoond. De houdbaarheidsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen en poeders. Indien door de verdunningsgraad de actieve substantie niet kan worden vastgesteld of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de houdbaarheidsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

#### Module 4

Module 4 is van toepassing op de vereenvoudigde VHB van de in artikel 38 van dit besluit, bedoelde homeopathische geneesmiddelen, behoudens de volgende specificaties.

Eventuele ontbrekende informatie moet worden gemotiveerd, bijvoorbeeld moet worden gemotiveerd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten een aanvaardbaar veiligheidsniveau kan worden aangetoond.

#### IV. KRUIDENGENEESMIDDELEN

Voor aanvragen voor kruidengeneesmiddelen wordt een volledig dossier ingediend waarin de volgende specifieke bijzonderheden zijn opgenomen.

#### Module 3

Module 3, met inbegrip van de naleving van de monografie(ën) van de Europese Farmacopee, is van toepassing op de vergunning van kruidengeneesmiddelen. Er wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap ten tijde van de indiening van de aanvraag.

De volgende specifieke aspecten voor kruidengeneesmiddelen worden in aanmerking genomen :

##### 1) Kruidensubstanties en kruidenpreparaten

In deze bijlage worden de termen «kruidensubstanties en kruidenpreparaten» beschouwd als equivalent aan de termen «herbal drugs and herbal drug preparations», zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van de kruidensubstantie worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van de kruidensubstantie, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

#### b) Contrôle des matières de départ

Les renseignements et les documents concernant les matières de départ, c'est-à-dire toutes les matières utilisées y compris les matières premières et les matières intermédiaires jusqu'à la dilution finale qui doit être incorporée dans le produit fini, accompagnant la demande sont complétés par des données supplémentaires sur la souche homéopathique.

Les exigences générales de qualité s'appliquent à toutes les matières de départ et à toutes les matières premières ainsi qu'aux étapes intermédiaires du processus de fabrication jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le produit fini. Si possible, un dosage est requis si des composants toxiques sont présents et si la qualité ne peut être contrôlée sur la dilution finale à incorporer en raison du degré élevé de dilution. Chaque étape du processus de fabrication depuis les matières de départ jusqu'à la dilution finale destinée à être incorporée dans le médicament fini doit être décrite de façon complète.

Dans le cas où des dilutions interviennent, ces étapes de dilution doivent être réalisées conformément aux méthodes de fabrication homéopathiques décrites dans la monographie de la Pharmacopée européenne, ou à défaut, dans une pharmacopée officielle d'un État membre.

#### c) Essais de contrôle sur le produit fini

Les exigences générales de qualité doivent s'appliquer aux produits finis homéopathiques, toute exception devant être dûment justifiée par le demandeur.

L'identification et le dosage de tous les composants présentant un risque toxique, devront être réalisés. S'il peut être justifié qu'une identification et/ou un dosage de tous les composants présentant un risque toxique ne sont pas possibles, par exemple en raison de leur dilution dans le produit fini, la qualité doit être démontrée par une validation complète du processus de fabrication et de dilution.

#### d) Essais de stabilité

La stabilité du produit fini doit être démontrée. Les données de stabilité des souches homéopathiques sont généralement transposables aux dilutions/triturations obtenues à partir de ces souches. Si aucune identification ou aucun dosage de la substance active n'est possible en raison du degré de dilution, les données de stabilité de la forme pharmaceutique peuvent être prises en compte.

#### Module 4

Les dispositions du module 4 s'appliquent à l'AMM simplifié des médicaments homéopathiques visés à l'article 38 du présent arrêté, avec les spécifications suivantes.

Toute information manquante doit être justifiée et il y a lieu de justifier, par exemple, pourquoi la démonstration d'un niveau acceptable de sécurité peut être soutenue même en l'absence de certaines essais.

#### IV. MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES

Les demandes concernant des médicaments à base de plantes présentent un dossier complet dans lequel sont inclus les renseignements spécifiques suivants.

#### Module 3

Les dispositions du module 3, notamment le respect d'une ou de plusieurs monographies de la Pharmacopée européenne, s'appliquent à l'autorisation de médicaments à base de plantes. L'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt de la demande est pris en compte.

Les aspects spécifiques aux médicaments à base de plantes suivants sont à examiner :

##### 1) Substances végétales et préparations à base de plantes

Aux fins de la présente annexe, les termes « substances végétales et préparations à base de plante » sont considérées comme équivalents aux termes « drogues végétales et préparations à base de drogues végétales » définis dans la Pharmacopée européenne.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la substance végétale, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

In de rubriek betreffende de nomenclatuur van het kruidenpreparaat worden de binominale wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, variëteit en auteur) en (in voorkomend geval) het chemotype vermeld, alsook de delen van de planten, de definitie van het kruidenpreparaat, de verhouding kruidensubstantie/kruidenpreparaat, de extractiemiddelen, de overige namen (synoniemen die in andere farmacopees zijn vermeld) en de laboratoriumcode.

In de rubriek betreffende de structuur worden voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten de fysieke vorm, een beschrijving van de bestanddelen met bekende therapeutische werking of markers (de molecuulformule, de relatieve molecuulmassa, de structuurformule, inclusief relatieve en absolute stereochemie, de molecuulformule en de relatieve molecuulmassa) en andere bestanddelen vermeld.

In de rubriek betreffende de fabrikant van de kruidensubstantie worden in voorkomend geval de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke leverancier, inclusief toeleveranciers, vermeld, alsook elke voorgestelde locatie of faciliteit die bij de productie of verzameling en bij de controle van de kruidensubstantie betrokken is.

In de rubriek betreffende de fabrikant van het kruidenpreparaat worden in voorkomend geval de naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke fabrikant, inclusief toeleveranciers, vermeld, alsook elke voorgestelde fabricagelocatie of faciliteit die bij de vervaardiging en de controle van het kruidenpreparaat betrokken is.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidensubstanties een adequate beschrijving gegeven van de productie en de verzameling van de planten, met vermelding van de geografische oorsprong van de geneeskrachtige planten en van de omstandigheden waaronder deze worden gekweekt, geoogst, gedroogd en bewaard.

In de rubriek betreffende de beschrijving van het fabricageprocédé en van de procesbewaking wordt voor kruidenpreparaten een adequate beschrijving gegeven van het fabricageprocédé van het kruidenpreparaat, waarbij de verwerking, de oplosmiddelen en reagentia, de zuiveringsfasen en de normalisatie worden beschreven.

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van het fabricageprocédé wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten die in de ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt enerzijds, en van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, de kruidenpreparaten die als actieve substantie voorkomen in het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft anderzijds.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van de kruidensubstantie wordt informatie gegeven over de botanische, macroscopische, microscopische en fytochemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

In de rubriek betreffende de toelichting van de structuur en van andere kenmerken van het kruidenpreparaat wordt informatie gegeven over de fytochemische en de fysisch-chemische typering en zo nodig over de biologische activiteit.

De specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten, worden verstrekt.

De analyseprocedures die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt, worden verstrekt.

In de rubriek betreffende de validatie van analyseprocedures wordt informatie gegeven over de analytische validatie, inclusief experimentele gegevens over de analyseprocedures, die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

In de rubriek betreffende analyses van fabricagepartijen worden de fabricagepartijen beschreven en de resultaten van analyses van fabricagepartijen opgenomen voor de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, voor de kruidenpreparaten, inclusief in een farmacopee opgenomen substanties.

Er wordt een motivering van de specificaties van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten verstrekt.

Er wordt informatie gegeven over de referentienormen of -materialen die voor de controle van de kruidensubstanties en, in voorkomend geval, van de kruidenpreparaten worden gebruikt.

Pour ce qui concerne la nomenclature de la préparation à base de plantes, la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (lorsqu'il s'applique), les parties des plantes, la définition de la préparation à base de plantes, le ratio substance à base de plantes/préparation à base de plante, le(s) solvant(s) d'extraction, les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

Pour documenter la section de la structure pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes lorsqu'elle s'applique, la forme physique, la description des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurelle, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire, et la masse moléculaire relative) ainsi que les autres constituants sont à fournir.

Pour documenter la section sur le fabricant de la substance végétale, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris des contractants, et chaque site ou installation proposés pour intervenir dans la production/collecte et des essais de la préparation à base de plantes sont indiqués, le cas échéant.

Pour documenter la section sur le fabricant de la préparation à base de plantes, le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants et, chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plante, sont à fournir, le cas échéant.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la substance végétale, des informations pour décrire de façon adéquate la production de plantes et la collecte de plantes, y compris l'origine géographique de la plante médicinale et les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage sont à fournir.

Concernant la description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé pour la préparation à base de plantes, des informations pour décrire de façon adéquate le procédé de fabrication de la préparation à base de plantes, y compris la description du traitement, des solvants et des réactifs, les étapes de purification et la normalisation sont à fournir.

Concernant le développement du procédé de fabrication, un bref résumé décrivant le développement de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes lorsqu'il s'applique est à fournir, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas fournie dans les données bibliographiques et la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas contenues comme substances actives dans le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la substance végétale, des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique, phytochimique, et l'activité biologique si nécessaire sont à fournir.

Concernant la description de la structure et d'autres caractéristiques de la préparation à base de plantes, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et l'activité biologique si nécessaire, sont à fournir.

Les spécifications de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas sont à fournir.

Concernant la validation des procédures analytiques, une information de la validation analytique, y compris des données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Concernant les analyses de lots, une description des lots et des résultats des analyses de lots pour la ou les substances végétales et la ou les préparations à base de plantes selon le cas, y compris des analyses de substances inscrites à la Pharmacopée est à fournir.

Une justification des spécifications de la substance végétales et de la préparation à base de plantes selon le cas, est à fournir.

Une information des normes de référence ou des matières de référence utilisées pour les essais de la ou des substances végétales et de la ou des préparations à base de plantes selon le cas, est à fournir.



Indien over de kruidensubstantie of het kruidenpreparaat een monografie is opgesteld, kan de aanvrager een goedkeuringscertificaat aanvragen dat door het Europees Directoraat voor de geneesmiddelenkwaliteit is verleend.

## 2) Kruidengeneesmiddelen

In de rubriek betreffende de ontwikkeling van de formulering wordt een beknopte samenvatting gegeven waarin de ontwikkeling van het kruidengeneesmiddel wordt beschreven, waarbij rekening wordt gehouden met de voorgestelde wijze van toediening en het voorgestelde gebruik. In voorkomend geval worden de resultaten besproken van vergelijkingen tussen de fytochemische samenstelling van de producten die in ondersteunende bibliografische gegevens zijn gebruikt en van het kruidengeneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft.

## DEEL IV : GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn gebaseerd op fabricageprocedures die gericht zijn op diverse door middel van genoverdracht geproduceerde biomoleculen en/of biologisch geavanceerde therapeutische gemodificeerde cellen als actieve substanties of delen van actieve substanties.

Aanvraagdossiers voor een VHB van deze geneesmiddelen moeten voldoen aan de eisen van Deel I van deze bijlage ten aanzien van de vorm.

De modules 1 tot en met 5 zijn van toepassing. In verband met de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu wordt aandacht besteed aan de persistentie van de genetisch gemodificeerde organismen in de ontvanger en aan de mogelijke replicatie en/of modificatie van de genetisch gemodificeerde organismen wanneer deze in het milieu worden geïntroduceerd. De informatie over het milieurisico moet in de bijlage bij module 1 worden opgenomen.

### I. GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder «geneesmiddel voor gentherapie» verstaan een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricageprocedures die gericht is op de in vivo of ex vivo overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een stukje nucleïnezuur) naar menselijke of dierlijke cellen en de erop volgende expressie in vivo. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningssysteem, een zogeheten «vector», dat een virale of niet-virale oorsprong kan hebben. De vector kan ook in een menselijke of dierlijke cel worden opgenomen.

#### 1.1. Diversiteit van geneesmiddelen voor gentherapie

a) Geneesmiddelen voor gentherapie die op allogene of xenogene cellen zijn gebaseerd

De vector is tevoren bereid en wordt bewaard totdat deze in de gastcellen wordt opgenomen.

De cellen zijn eerder verkregen en kunnen als een celbank (bankverzameling of bank ontstaan door verwerving van primaire cellen) met een beperkte levensvatbaarheid worden verwerkt.

De door de vector genetisch gemodificeerde cellen vormen een actieve substantie.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Een dergelijk geneesmiddel is per definitie bestemd om aan een bepaald aantal patiënten te worden toegediend.

b) Geneesmiddelen voor gentherapie die autologe menselijke cellen gebruiken

De actieve substantie is een partij tevoren bereide vectoren die wordt bewaard totdat deze wordt overgedragen naar de autologe cellen.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen.

Deze producten worden bereid uit cellen die afkomstig zijn van een individuele patiënt. De cellen worden dan genetisch gemodificeerd met gebruikmaking van een tevoren bereide vector die het juiste gen bevat en die de actieve substantie vormt. Het preparaat wordt opnieuw bij de patiënt ingebracht en is per definitie voor één patiënt bestemd. Het gehele fabricageproces, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

c) Toediening van tevoren bereide vectoren waarin (profylactisch, diagnostisch of therapeutisch) genetisch materiaal is ingebracht

De actieve substantie is een partij tevoren bereide vectoren.

Aanvullende stappen kunnen worden uitgevoerd om het eindproduct te verkrijgen. Dit type geneesmiddel is bestemd om aan diverse patiënten te worden toegediend.

Lorsque la substance végétale ou la préparation à base de plantes fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité qui a été accordé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

## 2) Médicaments à base de plantes

Concernant le développement de la formulation, il y a lieu de fournir un bref résumé décrivant le développement du médicament à base de plantes, en prenant en considération la voie d'administration et l'utilisation proposées. Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés, fournie dans les données bibliographiques et le médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande sont à discuter, le cas échéant.

## PARTIE IV : MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives.

Pour ces médicaments, la présentation du dossier de demande d'AMM satisfait aux exigences de format décrites dans la partie I de la présente annexe.

Les modules 1 à 5 s'appliquent. Pour la dissémination volontaire dans l'environnement des organismes génétiquement modifiés (OGM), une attention particulière est accordée à la persistance de ces organismes génétiquement modifiés chez l'hôte receveur et à la réplication et/ou à la modification éventuelles des OGM. L'information concernant le risque pour l'environnement devrait figurer dans l'annexe du module 1.

### I. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE GÉNIQUE (HUMAINS ET XÉNOGÉNIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicament de thérapie génique tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, in vivo ou ex vivo, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale.

#### 1.1. Diversité des médicaments de thérapie génique

a) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules allogéniques ou xénogéniques

Le vecteur est prêt à l'emploi et stocké, avant son transfert, dans des cellules-hôtes.

Les cellules ont été obtenues, au préalable, et peuvent être manipulées pour obtenir une banque de cellules (banque de collection ou banque établie à partir de cellules primaires) avec une viabilité limitée.

Les cellules génétiquement modifiées par le vecteur constituent une substance active.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Par essence, un tel médicament est destiné à être administré à un certain nombre de patients.

b) Médicaments de thérapie génique utilisant des cellules humaines autologues

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi, stocké avant son transfert dans les cellules autologues.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini.

Ces produits sont préparés à partir de cellules obtenues chez un patient donné. Les cellules sont ensuite génétiquement modifiées en utilisant un vecteur prêt à l'emploi contenant les gènes d'intérêt qui a été préparé à l'avance et qui constitue la substance active. La préparation est réinjectée au patient et est, par définition, destinée à un seul patient. L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

c) Administration de vecteurs prêts à l'emploi contenant du matériel génétique (prophylactique, diagnostique ou thérapeutique)

La substance active est un lot de vecteur prêt à l'emploi.

Des étapes supplémentaires peuvent être réalisées pour obtenir le produit fini. Ce type de médicament est destiné à être administré à plusieurs patients.

De overdracht van genetisch materiaal kan plaatsvinden door rechtstreekse inbrenging van de tevoren bereide vector bij de ontvangers.

### 1.2. Specifieke eisen ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor genterapie omvatten :

- naakt nucleïnezuur;
- gecomplexeerd nucleïnezuur of niet-virale vectoren;
- virale vectoren;
- genetisch gemodificeerde cellen.

Evenals bij andere geneesmiddelen kunnen drie hoofdelementen van het fabricageproces worden onderscheiden :

— grondstoffen : materialen waarvan de actieve substantie wordt vervaardigd, zoals het betrokken gen, plasmiden die voor de expressie worden gebruikt, celbanken en virusvoorraden of niet-virale vector;

— actieve substantie : recombinante vector, virus, naakte of complexe plasmiden, virusproducerende cellen, in vitro genetisch gemodificeerde cellen;

— eindproduct : de actieve substantie geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik. Afhankelijk van het soort geneesmiddel voor genterapie, kan door de wijze van toediening en de gebruiksvaardigheden een *ex vivo* behandeling van de cellen van de patiënt noodzakelijk zijn (zie punt 1.1, onder b)).

Aan de volgende elementen wordt bijzondere aandacht besteed :

a) Er wordt informatie gegeven over de relevante kenmerken van het geneesmiddel voor genterapie, inclusief de expressie ervan in de beoogde celpopulatie. Er wordt informatie gegeven over de bron, de bouw, de typering en de verificatie van de coderende gensequentie, inclusief de integriteit en de stabiliteit ervan. Behalve het therapeutische gen, wordt de volledige sequentie van andere genen, regulerende elementen en de vectorbackbone gegeven.

b) Er wordt informatie gegeven over de typering van de vector die voor de overdracht en expressie van het gen wordt gebruikt. Deze informatie omvat de fysisch-chemische typering en/of de biologisch/immunologische typering.

Voor geneesmiddelen die micro-organismen, zoals bacteriën of virussen, gebruiken om genoverdracht te bevorderen (biologische genoverdracht), worden gegevens verstrekt over de pathogenese van de ouderstam en over het tropisme ervan voor specifieke weefsels en soorten cellen alsook over de celcyclusafhankelijkheid van de interactie.

Voor geneesmiddelen die niet-biologische middelen gebruiken om genoverdracht te bevorderen, worden de fysisch-chemische eigenschappen vermeld van de bestanddelen afzonderlijk en in combinatie.

c) De beginselen voor celbanken of voor de vorming en typering van zaailoten zijn in voorkomend geval van toepassing op geneesmiddelen voor genoverdracht.

d) Van de cellen die als gastheer van de recombinante vector optreden, wordt de herkomst vermeld.

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, resultaten van microbiologische en virale proeven, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

Voor cellen van dierlijke oorsprong wordt uitvoerige informatie gegeven over de volgende elementen :

- herkomst van de dieren;
- veehouderij en verzorging van de dieren;
- transgene dieren (ontwikkelingsmethoden, typering van de transgene cellen, aard van het ingebrachte gen);
- maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
- controle op infectieus materiaal;
- faciliteiten;
- controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

De methode voor het verzamelen van cellen wordt beschreven, inclusief locatie, soort weefsel, werkwijze, vervoer, opslag en traceerbaarheid, evenals de bij het verzamelproces uitgevoerde controles.

e) De beoordeling van de virale veiligheid en de traceerbaarheid van de producten van de donor tot het eindproduct vormen een essentieel onderdeel van de te verstrekken documentatie. Zo moet worden uitgesloten dat replicatiecompetente virussen aanwezig zijn in voorraden van niet-replicatiecompetente virale vectoren.

Le transfert de matériel génétique peut être réalisé par injection directe du vecteur prêt à l'emploi aux receveurs.

### 1.2. Exigences spécifiques concernant le module 3

Les médicaments de thérapie génique consistent en :

- l'acide nucléique nu,
- l'acide nucléique complexé ou des vecteurs non-viraux,
- des vecteurs viraux,
- des cellules génétiquement modifiées.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois principaux éléments du procédé de fabrication, à savoir :

— matières de départ : matières à partir desquelles la substance active est fabriquée tel qu'un gène d'intérêt, des plasmides d'expression, des banques de cellules, et des stocks de virus ou de vecteurs non-viraux;

— substance active : vecteur recombinant, virus, plasmides nus ou complexés, cellules produisant des virus, cellules génétiquement modifiées in vitro;

— produit fini : substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée. Selon le type de médicament de thérapie génique, le mode d'administration et les conditions d'utilisation peuvent nécessiter un traitement *ex vivo* des cellules du patient (voir 1.1.b).

Une attention particulière est accordée aux points suivants :

a) Des informations sont fournies concernant les caractéristiques pertinentes du médicament de thérapie génique y compris son expression dans la population cellulaire visée. Des informations concernant l'origine, la construction, la caractérisation et la vérification de la séquence codante du gène y compris son intégrité et sa stabilité sont fournies. En plus du gène d'intérêt, la séquence complète des autres gènes, les éléments régulateurs et la construction principale du vecteur sont fournis.

b) Des informations concernant la caractérisation du vecteur utilisé pour transférer et administrer le gène sont fournies. Celles-ci doivent inclure sa caractérisation physico-chimique et /ou sa caractérisation biologique/immunologique.

Pour les médicaments qui utilisent un micro-organisme comme des bactéries ou des virus pour faciliter le transfert des gènes (transfert biologique des gènes, des données sur la pathogénèse de la souche parentale et sur son tropisme pour des types de tissus et cellules spécifiques ainsi que la dépendance de l'interaction sur le cycle cellulaire sont fournies.

Pour les médicaments qui utilisent des moyens non biologiques pour faciliter le transfert des gènes, les propriétés physicochimiques des constituants individuellement et en association sont indiquées.

c) Les principes d'établissement des banques de cellules des lots de semences ainsi que leur caractérisation s'appliquent aux médicaments utilisant un transfert de gènes le cas échéant.

d) L'origine des cellules accueillant le vecteur recombinant est indiquée.

Les caractéristiques de l'origine humaine, comme l'âge, le sexe, les résultats des essais microbiologiques et viraux, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentés.

Pour les cellules d'origine animale, une information détaillée relative aux points suivants est fournie :

- origine des animaux,
- élevage et soins des animaux,
- animaux transgéniques (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré),
- mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,
- dépistage d'agents infectieux,
- locaux,
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

La description des modalités de prélèvement des cellules, notamment le lieu, le type de tissu, le mode opératoire, le transport, le stockage et la traçabilité, ainsi que les contrôles effectués au cours de la collecte sont documentés.

e) L'évaluation de la sécurité virale et la traçabilité des produits, depuis le donneur jusqu'au produit fini, sont une composante essentielle de la documentation à fournir. Par exemple, la présence de virus aptes à la réplication dans des stocks de vecteurs viraux inaptes à la réplication doit être exclue.

## II. GENEESMIDDELEN VOOR SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN)

In deze bijlage wordt onder «geneesmiddelen voor somatische celtherapie» verstaan het gebruik bij mensen van autologe (van de patiënt zelf afkomstige), allogene (van een andere mens afkomstige) of xenogene (van dieren afkomstige) somatische levende cellen, waarvan de biologische eigenschappen door de manipulatie ervan zijn gewijzigd om een therapeutische, diagnostische of preventieve werking te bereiken met metabolische, farmacologische en immunologische middelen. Onder deze manipulatie vallen de expansie of activering van autologe celpopulaties ex vivo (bv. adoptieve immuuntherapie) en het gebruik van allogene en xenogene cellen gekoppeld aan medische hulpmiddelen die ex vivo of in vivo worden gebruikt (bv. microcapsules, intrinsieke matrixdragers (scaffolds), al dan niet biologisch afbreekbaar).

Specifieke eisen voor geneesmiddelen voor celtherapie ten aanzien van module 3

Geneesmiddelen voor somatische celtherapie omvatten :

- cellen die worden gemanipuleerd om hun immunologische, metabolische of andere functionele eigenschappen in kwalitatief of kwantitatief opzicht te modificeren;

- cellen die worden geordend, geselecteerd en gemanipuleerd en vervolgens een fabricageproces ondergaan om het eindproduct te verkrijgen;

- cellen die worden gemanipuleerd en met niet-cellulaire bestanddelen (bv. biologische of inerte matrices of medische hulpmiddelen) worden samengevoegd en de voornaamste beoogde werking in het eindproduct bewerkstelligt;

- derivaten van autologe cellen die onder specifieke kweekomstandigheden in vitro tot expressie worden gebracht;

- cellen die genetisch worden gemodificeerd of anderszins worden gemanipuleerd om homologe of niet-homologe functionele eigenschappen tot expressie te brengen die daarvoor niet tot expressie kwamen.

Het gehele fabricageproces, van het verzamelen van de cellen bij de patiënt (autologe situatie) tot het opnieuw inbrengen bij de patiënt, moet als één ingreep worden beschouwd.

Evenals bij andere geneesmiddelen worden drie elementen van het fabricageproces onderscheiden :

- grondstoffen : materialen waarvan de actieve substantie wordt vervaardigd, dat wil zeggen organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen of cellen;

- actieve substantie : gemanipuleerde cellen, cellulaire lysaten, prolifererende cellen en cellen die in combinatie met inerte matrices en medische hulpmiddelen worden gebruikt;

- eindproduct : de actieve substantie geformuleerd in haar definitieve primaire verpakking voor het beoogde medische gebruik.

### a) Algemene informatie over de actieve substanties

De actieve substanties van geneesmiddelen voor celtherapie bestaan uit cellen die als gevolg van een in vitro behandeling profylactische, diagnostische of therapeutische eigenschappen hebben die afwijken van de oorspronkelijke fysiologische en biologische eigenschappen.

In deze rubriek wordt de aard van de cellen en de kweek beschreven. De weefsels, organen of biologische vloeistoffen waaruit de cellen zijn afgeleid en de autologe, allogene of xenogene aard van de donatie en de geografische oorsprong ervan worden gedocumenteerd. De verzameling van de cellen, de monsterneming en de opslag voorafgaand aan de verdere verwerking worden uitvoerig beschreven. Bij allogene cellen wordt bijzondere aandacht besteed aan de eerste fase van het proces, die de selectie van de donors omvat. De aard van de uitgevoerde manipulatie en de fysiologische functie van de cellen die als actieve substantie worden gebruikt, worden vermeld.

### b) Informatie over de grondstoffen van de actieve substanties

#### 1. Menselijke somatische cellen

Geneesmiddelen voor celtherapie met menselijke somatische cellen bestaan uit een gedefinieerd aantal levensvatbare cellen (pool), die zijn afgeleid van een fabricageproces dat hetzij begint op het niveau van organen of weefsels die van een mens afkomstig zijn, hetzij begint op het niveau van een duidelijk gedefinieerd celbanksysteem waarbij de celpool op continue cellijnen is gebaseerd. In dit hoofdstuk wordt onder «actieve substantie» verstaan de kweekpool van menselijke cellen en wordt onder «eindproduct» verstaan de kweekpool van menselijke cellen zoals geformuleerd voor het beoogde medische gebruik.

## II. MEDICAMENTS DE THERAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE (HUMAINS ET XENOGENIQUES)

Aux fins de la présente annexe, on entend par médicaments de thérapie cellulaire somatique les cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex vivo (par exemple l'immunothérapie adoptive), l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou in vivo (micro-capsules, matrices complexes, biodégradables ou non).

Exigences spécifiques pour les médicaments de thérapie cellulaire concernant le module 3.

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique consistent en des :

- cellules manipulées afin de modifier leurs propriétés immunologiques, métaboliques ou d'autres propriétés fonctionnelles du point de vue qualitatif ou quantitatif;

- cellules triées, sélectionnées et manipulées qui subissent ultérieurement un procédé de préparation pour obtenir le produit fini;

- cellules manipulées et associées à des constituants non cellulaires (par exemple, des matrices biologiques ou inertes, ou des dispositifs médicaux) et exerçant l'action principale revendiquée pour le produit fini;

- dérivés de cellules autologues exprimés in vitro, dans des conditions de culture spécifiques,

- cellules, génétiquement modifiées ou manipulées par une autre façon, pour exprimer des propriétés fonctionnelles homologues ou non homologues antérieurement inexprimées.

L'ensemble du procédé de fabrication, depuis la collecte des cellules chez le patient (situation autologue) jusqu'à la ré-injection chez ce patient, est considéré comme constituant une seule intervention.

Comme pour tout autre médicament, on peut identifier les trois éléments du procédé de fabrication :

- matières de départ : matières à partir desquelles la substance active est fabriquée, c'est-à-dire des organes, des tissus, des liquides biologiques ou des cellules;

- substance active : cellules manipulées, lysats de cellules, cellules proliférantes et cellules utilisées en association avec des matrices inertes et des dispositifs médicaux;

- produits finis : substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'utilisation médicale souhaitée.

### a) Informations générales sur la ou les substances actives

Les substances actives des médicaments de thérapie cellulaire consistent en des cellules qui, à la suite d'un traitement in vitro, présentent des propriétés prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques différentes des propriétés biologiques et physiologiques d'origine.

La présente section décrit le type de cellules et de cultures concernées. Les tissus, organes ou liquides biologiques dont les cellules sont dérivées ainsi que la nature autologue, allogénique ou xénogénique du don et son origine géographique sont documentés. La collecte des cellules, leur échantillonnage et leur stockage avant manipulation sont exposés en détail. Pour les cellules allogéniques, une attention particulière est accordée à la toute première étape du procédé, qui couvre la sélection des donneurs. Le type de manipulation réalisée et la fonction physiologique des cellules qui sont utilisées comme substance actives sont indiquées.

b) Information relative aux matières de départ de la ou des substances actives

#### 1. Cellules somatiques humaines

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique humains sont produits à partir d'un nombre défini (pool) de cellules viables qui sont dérivées d'un procédé de fabrication débutant, soit au niveau des organes ou tissus prélevés chez un être humain, soit au niveau d'un système de banque cellulaire bien défini où le pool de cellules est constitué de lignées cellulaires continues. Aux fins du présent chapitre, on entend par substance active le pool de semences de cellules humaines et, par produit fini le pool de semences de cellules humaines formulées pour l'utilisation médicale revendiquée.



De grondstoffen en elke stap van het fabricageprocédé worden uitvoerig gedocumenteerd, met inbegrip van de aspecten van de virale veiligheid.

1) Organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen en cellen van menselijke oorsprong

Van de menselijke bronnen worden eigenschappen zoals leeftijd, geslacht, microbiologische status, uitsluitingscriteria en land van oorsprong gedocumenteerd.

De monsterneming wordt beschreven, inclusief locatie, soort monsterneming, werkwijze, pooling, vervoer en traceerbaarheid, evenals de bij de monsterneming uitgevoerde controles.

2) Celbanksystemen

De in deel I beschreven relevante eisen zijn van toepassing op de voorbereiding en de kwaliteitscontrole van celbanksystemen. Dit kan voornamelijk gelden voor allogene of xenogene cellen.

3) Hulpmaterialen of medische hulpmiddelen

Er wordt informatie verstrekt over het eventuele gebruik van basismaterialen (bv. cytokinen, groeifactoren, kweekmedia) of van mogelijke hulpproducten en medische hulpmiddelen, bijvoorbeeld hulpmiddelen voor het ordenen van cellen, biocompatibele polymeren, matrix, vezels, beads betreffende de biocompatibiliteit, de functionaliteit en het risico op infectieus materiaal.

2. Dierlijke (xenogene) somatische cellen

Over de volgende elementen wordt uitvoerige informatie gegeven :

- herkomst van de dieren;
- veehouderij en verzorging van de dieren;
- genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, typing van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (knock-out) gen);
- maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
- controle op infectieus materiaal, met inbegrip van verticaal overgedragen micro-organismen (tevens endogene retrovirussen);
- faciliteiten;
- celbanksystemen;
- controle van de grondstoffen en van de basismaterialen.

a) Informatie over het fabricageprocédé van de actieve substanties en van het eindproduct

De verschillende stappen van het fabricageprocédé, zoals de dissociatie van het orgaan of het weefsel, de selectie van de betrokken celpopulatie, in vitro celkweek en celtransformatie door middel van fysisch-chemische middelen of door middel van genoverdracht, worden gedocumenteerd.

b) Typering van de actieve substanties

Alle informatie die relevant is voor de typering van de betrokken celpopulatie wordt verstrekt, namelijk de identiteit (diersoort van oorsprong, cytogenetische bandering, morfologische analyse), de zuiverheid (vreemd microbiel materiaal en cellulair contaminanten), de werkzaamheid (gedefinieerde biologische activiteit), en de geschiktheid (karyologische en tumorigeniciteitscontroles) voor het beoogde gebruik in de medische praktijk.

c) Farmaceutische ontwikkeling van het eindproduct

Behalve over de specifieke toedieningsmethode (intraveneus infuus, lokale injectie, transplantatiechirurgie), wordt ook informatie gegeven over de biocompatibiliteit en de duurzaamheid van mogelijk gebruikte medische hulpmiddelen (biocompatibele polymeren matrix, vezels, beads).

d) Traceerbaarheid

Er wordt een uitvoerig stroomschema verstrekt dat de traceerbaarheid van de producten waarborgt van de donor tot het eindproduct.

Les matières de départ et chaque étape du procédé de fabrication sont documentées de façon détaillée, notamment les aspects liés à la sécurité virale.

1) Organes, tissus, liquides biologiques et cellules d'origine humaine

Les caractéristiques de l'origine humaine comme l'âge, le sexe, le statut microbiologique, les critères d'exclusion et le pays d'origine sont documentées.

La description des modalités de prélèvement, notamment le lieu, le type de prélèvement, le mode opératoire, la mise en pool, le transport, le stockage et la traçabilité ainsi que les contrôles réalisés sur le prélèvement, est documentée.

2) Systèmes de banque cellulaire

Les exigences pertinentes décrites dans la partie I s'appliquent à la préparation et au contrôle de la qualité des systèmes de banque cellulaire. Cela peut concerner essentiellement les cellules allogéniques ou xénogéniques.

3) Matières ancillaires ou dispositifs médicaux ancillaires

Des informations sur l'utilisation de toutes les matières premières (par exemple, cytokines, facteurs de croissance, milieux de culture) ou d'éventuels produits ancillaires et dispositifs médicaux tels que dispositifs de triage des cellules, polymères biocompatibles, matrices, fibres, billes, en termes de biocompatibilité, de fonctionnalité et au regard du risque d'agents infectieux, doivent être fournies.

2. Cellules somatiques animales (xénogéniques)

Des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies :

- origine des animaux,
- élevage et soins des animaux,
- animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation des cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),
- mesures pour prévenir et surveiller les infections chez les animaux sources/donneurs,
- dépistage d'agents infectieux, notamment de micro-organismes transmis verticalement (y compris rétrovirus endogènes),
- locaux,
- systèmes de banque cellulaire,
- contrôle des matières de départ et des matières premières.

a) Informations sur le procédé de fabrication de la ou des substances actives et du produit fini

Les différentes étapes du procédé de fabrication, telles que la dissociation organes/tissus, la sélection de la population cellulaire d'intérêt, la culture de cellules in vitro, la transformation des cellules par des agents physicochimiques ou par transfert de gènes, sont documentées.

b) Caractérisation de la ou des substances actives

Toutes les informations pertinentes portant sur la caractérisation de la population de cellules d'intérêt, en termes d'identité (espèce d'origine, profil cytogénétique, analyse morphologique), de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires), d'activité (activité biologique définie) et de conformité des essais chromosomiques et des essais (de tumorigénicité pour l'utilisation médicale revendiquée, sont fournies.

c) Développement pharmaceutique du produit fini

En plus du mode d'administration utilisé (perfusion intraveineuse, injection in situ, chirurgie de transplantation), des informations sont également fournies sur l'utilisation de dispositifs médicaux ancillaires éventuels (matrice, polymère biocompatible, fibres, billes) en terme de biocompatibilité et de durabilité.

d) Traçabilité

Un logigramme détaillé garantissant la traçabilité des produits depuis le donneur jusqu'au produit fini est fourni.

### III. SPECIFIEKE EISEN VOOR GENEESMIDDELEN VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE (MET MENSELIJKE EN XENOGENE CELLEN) TEN AANZIEN VAN MODULES 4 EN 5

#### 3.1. Module 4

Erkend wordt dat de gewone eisen van module 4 voor niet-klinisch onderzoek van geneesmiddelen niet altijd geschikt zijn voor geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, doordat deze geneesmiddelen unieke en uiteenlopende structurele en biologische eigenschappen hebben, zoals een hoge mate van soortspecificiteit, persoonspecificiteit, immunologische belemmeringen en verschillen in pleiotrope effecten.

De beweegredenen voor de niet-klinische ontwikkeling en de criteria die zijn toegepast om relevante soorten en modellen te kiezen worden afdoende behandeld in module 2.

Het kan nodig zijn nieuwe diermodellen te identificeren of te ontwikkelen om bij te dragen aan de extrapolatie van specifieke bevindingen over functionele eindpunten en toxiciteit naar de in vivo activiteit van de producten bij de mens. Er wordt een wetenschappelijke rechtvaardiging gegeven voor het gebruik van deze diermodellen voor ziekten ter bevestiging van de veiligheid en van het bewijs van het concept van de werkzaamheid.

#### 3.2. Module 5

De werkzaamheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt aangetoond overeenkomstig de beschrijving van module 5. Voor sommige producten en voor sommige therapeutische indicaties kan het echter niet mogelijk zijn conventioneel klinische proeven uit te voeren. Elke afwijking van de bestaande richtsnoeren wordt in module 2 gemotiveerd.

De klinische ontwikkeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie heeft door de complexe en labiele aard van de actieve substanties enkele bijzondere kenmerken. Aanvullende overwegingen zijn nodig vanwege aspecten die verband houden met de levensvatbaarheid, de proliferatie, de migratie en de differentiatie van de cellen (somatische celtherapie), vanwege de bijzondere klinische omstandigheden waarin de producten worden gebruikt of vanwege de bijzondere werkingswijze door genexpressie (somatische gentherapie).

De bijzondere risico's van dergelijke producten als gevolg van de potentiële besmetting met infectieus materiaal worden in de aanvraag tot VHB van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie behandeld. Bijzondere nadruk wordt gelegd op de beginfasen van de ontwikkeling, inclusief de keuze van de donoren in het geval van geneesmiddelen voor celtherapie, enerzijds, en op de therapeutische ingreep als geheel, inclusief de juiste behandeling en toediening van het product, anderzijds.

Module 5 van de aanvraag bevat bovendien in voorkomend geval gegevens over de maatregelen voor toezicht op en controle van de functies en de ontwikkeling van levende cellen in de ontvanger, om de overdracht van infectieus materiaal aan de ontvanger te voorkomen en om elk potentieel risico voor de volksgezondheid te minimaliseren.

#### 3.2.1. Humane farmacologische proeven en proeven naar werkzaamheid

Humane farmacologische proeven geven informatie over de verwachte werkingswijze, de op grond van gerechtvaardigde eindpunten verwachte werkzaamheid, de biologische distributie, de adequate dosis, het tijdschema en de wijze van toediening of gebruikswijze die wenselijk is voor proeven naar werkzaamheid.

Conventionele farmacokinetische proeven kunnen voor sommige geneesmiddelen voor geavanceerde therapie niet relevant zijn. Soms kan geen onderzoek bij gezonde vrijwilligers worden uitgevoerd en zijn de dosis en de kinetiek in de klinische proeven moeilijk vast te stellen. Het is echter noodzakelijk de distributie en het in vivo gedrag van het product te bestuderen, inclusief de celproliferatie en de langetermijnfunctie, alsook de mate, de distributie van het genproduct en de duur van de gewenste genexpressie. Er worden passende controles uitgevoerd, en zo nodig ontwikkeld, om de celproducten of cellen te traceren die het gewenste gen in het menselijk lichaam tot expressie brengen en om toezicht te houden op de functie van de cellen die zijn toegediend of getransfecteerd.

De beoordeling van de werkzaamheid en van de veiligheid van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie bevat een nauwkeurige beschrijving en een evaluatie van de therapeutische procedure als geheel, inclusief bijzondere wijzen van toediening (zoals de transfectie van cellen ex vivo, in vitro manipulatie of het gebruik van interventietechnieken), en een onderzoek van de mogelijke combinatietherapieën (inclusief immunosuppressieve, antivirale en cytotoxische behandeling).

De hele procedure wordt gecontroleerd in klinische proeven en in de productinformatie beschreven.

### III. EXIGENCES SPECIFIQUES POUR LES MEDICAMENTS (HUMAINS ET XENOGENIQUES) DE THERAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE ET DE THERAPIE GENIQUE CONCERNANT LES MODULES 4 ET 5

#### 3.1. Module 4

Pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique, il est admis que les exigences classiques définies dans le module 4 pour les essais non-cliniques de médicaments peuvent ne pas être toujours appropriées en raison de propriétés biologiques et structurelles spécifiques et diverses liées aux produits en question, y compris un niveau élevé de spécificité d'espèce, de spécificité de sujet, de barrières immunologiques et de différences dans les réponses pléiotropes.

La logique sous-tendant le développement non-clinique et les critères utilisés pour choisir les espèces et modèles pertinents sont correctement illustrés dans le module 2.

Il peut être nécessaire d'identifier ou de mettre au point de nouveaux modèles animaux pour contribuer à l'extrapolation de résultats spécifiques portant sur les critères indicatifs de la fonctionnalité et de la toxicité à l'activité in vivo des produits chez l'Homme. La justification scientifique de l'utilisation de ces modèles animaux de maladie pour étayer la sécurité et la preuve du concept pour l'efficacité est fournie.

#### 3.2. Module 5

L'efficacité de ces médicaments doit être démontrée de la façon décrite dans le module 5. Pour certains produits et pour certaines indications thérapeutiques, néanmoins, il peut ne pas être possible de procéder à des essais cliniques traditionnels. Toute déviation des lignes directrices existantes est justifiée dans le module 2.

Le développement clinique de médicaments de thérapie cellulaire possède quelques caractéristiques particulières tenant à la nature complexe et à la durée de vie limitée des substances actives. Il exige des essais supplémentaires en raison des questions liées à la viabilité, à la prolifération, à la migration et à la différenciation des cellules (thérapie cellulaire somatique), en raison des situations cliniques particulières d'utilisation de ces produits ou en raison du mode d'action spécifique lié à l'expression génétique (thérapie génique somatique).

Les risques spéciaux associés à ces produits du fait d'une contamination potentielle par des agents infectieux doivent être abordés dans la demande d'AMM de médicaments de thérapie innovante. Il convient d'insister plus particulièrement sur les stades précoces de développement, notamment le choix des donneurs dans le cas de médicaments de thérapie cellulaire, et sur la stratégie thérapeutique dans son ensemble, notamment la manipulation et l'administration correcte du produit.

En outre, le module 5 de la demande doit contenir, le cas échéant, des données sur les mesures de surveillance et de contrôle de fonctionnalité et de développement des cellules vivantes chez le receveur, ainsi que les mesures de prévention de transmission d'agents infectieux et de réduction de tout risque potentiel pour la santé publique.

#### 3.2.1. Essais de pharmacologie humaine et d'efficacité

Les essais de pharmacologie humaine doivent fournir des informations sur le mode d'action attendu, sur l'efficacité attendue sur la base des critères de jugement primaires et secondaires justifiés, sur la biodistribution, sur la dose adéquate, sur le rythme d'administration et les modes d'administration ou sur les modalités d'utilisation envisagées pour les essais d'efficacité.

Les essais pharmacocinétiques classiques peuvent ne pas être pertinentes pour certains produits de thérapie innovante. Des essais chez des volontaires sains ne sont pas toujours faisables et la recherche de dose et des paramètres cinétiques sont généralement difficiles à établir dans les essais cliniques. Il est néanmoins nécessaire d'étudier la distribution et le comportement in vivo du produit y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité à long terme ainsi que la quantité, la distribution du produit génique et la durée de l'expression génique souhaitée. Des essais appropriés sont utilisés et, au besoin, mis au point pour tracer dans le corps humain les produits cellulaires ou de cellule exprimant le gène d'intérêt et pour surveiller la fonctionnalité des cellules qui ont été administrées ou transfectées.

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament de thérapie innovante doit inclure la description et l'évaluation précise de la stratégie thérapeutique dans son ensemble, y compris les modes d'administration particuliers, (comme la transfection de cellules ex vivo, la manipulation in vitro, l'utilisation de techniques interventionnelles), et l'essai des traitements associés éventuels (y compris le traitement immunosuppresseif antiviral, cytotoxique).

L'ensemble de la procédure doit être testé dans des essais cliniques et décrites dans l'information sur le produit.

## 3.2.2. Veiligheid

Er wordt aandacht besteed aan veiligheidsvraagstukken als gevolg van een immuunrespons tegen de geneesmiddelen of tegen de eiwitten die tot expressie komen, afstoting, immunosuppressie en een defect van de immuno-isolatiesystemen.

Bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie (bv. geneesmiddelen voor xenogene celtherapie en bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht) kunnen replicatiecompetente deeltjes en/of infectieus materiaal bevatten. De patiënt kan onder toezicht moeten staan in verband met de ontwikkeling van mogelijke infecties en/of de pathologische complicaties ervan in de fases voor en/of na de goedkeuring; het kan noodzakelijk zijn dit toezicht uit te breiden tot de personen die met de patiënt in aanraking komen, inclusief beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen voor somatische celtherapie en van bepaalde geneesmiddelen voor genoverdracht kan het risico van besmetting met potentieel overdraagbaar materiaal niet volledig worden uitgesloten. Dit risico kan echter wel worden geminimaliseerd door passende maatregelen te treffen, als beschreven in module 3.

De in het productieproces opgenomen maatregelen worden aangevuld met begeleidende controlemethoden, kwaliteitscontroleprocedures en passende toezichtmethoden, die in module 5 worden beschreven.

Het kan noodzakelijk zijn het gebruik van bepaalde geavanceerde geneesmiddelen voor somatische celtherapie tijdelijk of permanent te beperken tot instellingen die over aantoonbare deskundigheid en faciliteiten beschikken om een specifieke follow-up van de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Een soortgelijke aanpak kan relevant zijn voor bepaalde geneesmiddelen voor genterapie waaraan een potentieel risico van replicatiecompetent infectieus materiaal verbonden is.

Ook wordt in de aanvraag in voorkomend geval aandacht besteed aan aspecten van toezicht op lange termijn in verband met de ontwikkeling van late complicaties.

In voorkomend geval dient de aanvrager een gedetailleerd risicobeheersingsplan in betreffende de klinische gegevens en de laboratoriumgegevens van de patiënt, de naar voren komende epidemiologische gegevens en, in voorkomend geval, de gegevens van archieven van weefselmonsters van de donor en van de ontvanger. Een dergelijk systeem is nodig om de traceerbaarheid van het geneesmiddel en een snelle reactie op verdachte patronen van ongewenste voorvallen te waarborgen.

## IV. SPECIFIEKE VERKLARING OVER GENEESMIDDELEN VOOR XENOTRANSPLANTATIE

In deze bijlage wordt onder «xenotransplantatie» verstaan elke procedure die de transplantatie, implantatie of infusie in een menselijke ontvanger omvat van hetzij levende weefsels of organen die van dieren afkomstig zijn, hetzij menselijke lichaamsvloeistoffen, cellen, weefsels of organen die ex vivo in aanraking zijn gekomen met levende dierlijke cellen, weefsels of organen.

Aan de grondstoffen wordt specifieke aandacht besteed.

Hierbij wordt over de volgende elementen uitvoerige informatie gegeven volgens specifieke richtsnoeren :

- herkomst van de dieren;
- veehouderij en verzorging van de dieren;
- genetisch gemodificeerde dieren (ontwikkelingsmethoden, type-ring van de transgene cellen, aard van het ingebrachte of uitgeschakelde (knock-out) gen);
- maatregelen om infecties bij de bron- of donordieren te voorkomen en deze dieren daarop te controleren;
- controle op infectieus materiaal;
- faciliteiten;
- controle van de grondstoffen en van de basismaterialen;
- traceerbaarheid.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

## 3.2.2. Sécurité

Les questions de sécurité résultant de la réaction immunitaire aux médicaments ou aux protéines exprimées, le rejet immunitaire, l'immunosuppression et la défaillance des mécanismes d'immuno-isolation sont pris en considération.

Certains médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique (par exemple de thérapie cellulaire xénogénique et certains médicaments de thérapie génique) peuvent contenir des particules et/ou des agents infectieux aptes à la réplication. Il peut être nécessaire de surveiller chez le patient le développement d'éventuelles infections et/ou leurs séquelles pathologiques au cours des phases pré- et post-autorisation. Cette surveillance doit éventuellement être étendue aux personnes en contact étroit avec le patient, y compris le personnel soignant.

Le risque de contamination par des agents potentiellement transmissibles, ne saurait être totalement éliminé dans l'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique et certains médicaments de thérapie génique. Le risque peut, néanmoins être minimisé, par des mesures appropriées décrites dans le module 3.

Les mesures incluses dans le procédé de production doivent être complétées par des méthodes de dosages, des processus de contrôle de la qualité et des méthodes de surveillance appropriées qui doivent être décrites dans le module 5.

L'utilisation de certains médicaments de thérapie cellulaire somatique avancée doit éventuellement se limiter, de façon temporaire ou permanente, aux établissements qui ont une expertise documentée et des installations permettant d'assurer un suivi correct des patients. Une démarche comparable peut être pertinente pour certains médicaments de thérapie génique qui sont associés à un risque potentiel d'agents infectieux aptes à la réplication.

Les aspects de surveillance à long terme concernant le développement de complications tardives sont également pris en considération et traités dans le dossier, le cas échéant.

Le cas échéant, le demandeur doit soumettre un plan détaillé de gestion des risques couvrant les données cliniques et biologiques du patient, les données épidémiologiques émergentes et, le cas échéant, des données obtenues sur des échantillons de tissus provenant du donneur et du receveur conservés en échantillothèque. Un tel système est nécessaire pour garantir la traçabilité du médicament et une réaction rapide en cas d'apparition inexpliquée d'événements indésirables.

## IV. DECLARATION SPECIFIQUE CONCERNANT LES MEDICAMENTS DE XENOTRANSPLANTATION

Aux fins de la présente annexe, on entend par xénotransplantation toute procédure qui implique la transplantation, l'implantation, ou la perfusion chez un receveur humain soit de tissus ou d'organes vivants prélevés chez des animaux soit des liquides biologiques, des cellules, des tissus ou des organes humains qui ont subi un contact ex vivo avec des cellules, tissus ou organes animaux.

Une attention particulière est accordée aux matières de départ.

A cet égard, des informations détaillées relatives aux points suivants sont fournies conformément à des lignes directrices spécifiques :

- origine des animaux,
- élevage et soins des animaux,
- animaux génétiquement modifiés (obtention, caractérisation de cellules transgéniques, nature du gène inséré ou excisé),
- mesures pour prévenir et suivre les infections chez les animaux sources/donneurs,
- dépistage d'agents infectieux,
- locaux,
- contrôle des matières de départ et des matières premières,
- traçabilité.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique,  
R. DEMOTTE



**Bijlage II****INLEIDING**

Bijzonderheden en documenten bij een aanvraag voor een VHB krachtens artikel 146 van dit besluit moeten worden overgelegd overeenkomstig de eisen die in deze bijlage zijn omschreven en gelet op de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in de « Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie », deel 6, Notice to Applicants, hierna NTA genoemd.

Bij het samenstellen van hun aanvraag voor de desbetreffende VHB, dienen de aanvragers rekening te houden met de wetenschappelijke richtsnoeren ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen die door het CVMP zijn goedgekeurd en door het Europees Bureau zijn gepubliceerd en met de overige richtsnoeren bekendgemaakt in de NTA.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het desbetreffende geneesmiddel, ongeacht of zij voor het product gunstig dan wel ongunstig is, moet bij de aanvraag worden gevoegd. Met name moeten alle ter zake dienstige gegevens worden verstrekt over alle onvoltooide of gestaakte proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel. Voorts moet ook wanneer de VHB is verleend, alle informatie die niet bij de oorspronkelijke aanvraag was gevoegd en die van belang is voor voordelen/risicobeoordeling, onverwijld aan de Minister of zijn afgevaardigde worden meegedeeld.

Alle dierproeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig het koninklijk besluit van 14 november 1993 betreffende de bescherming van proefdieren/richtlijn 86/609/EEG van de Raad van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

De bepalingen van titel I van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met uitzondering van immunologische geneesmiddelen welke bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit.

De bepalingen van titel II van deze bijlage zijn van toepassing op geneesmiddelen die bestemd zijn voor toediening aan dieren met het oog op de totstandbrenging van actieve of passieve immuniteit of de diagnose van de staat van immuniteit, hierna « immunologische geneesmiddelen » genoemd.

**TITEL I****VOORSCHRIFTEN VOOR GENEESMIDDELEN MET UITZONDERING VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN****DEEL 1****SAMENVATTING VAN HET DOSSIER****A. ADMINISTRATIEVE GEGEVENS**

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam van de actieve substantie(s) te worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en vorm van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikanten en de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de actieve substantie(s) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de invoerder.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de delen van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dient een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van geneesmiddelen, zoals gedefinieerd in artikel 12bis, § 1, van de wet op de geneesmiddelen en zoals voorzien in dit besluit, alsmede een lijst van landen waar een VHB is verleend, kopieën van alle SKP's overeenkomstig artikel 14 van bovenvermelde richtlijn 2001/82/EG, zoals goedgekeurd door de Lidstaten, alsmede een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

**Annexe II****INTRODUCTION**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM soumise en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices détaillées publiées par la Commission européenne dans « La réglementation des médicaments dans l'Union européenne », volume 6, avis aux demandeurs, ci-après dénommé NTA.

Les demandeurs devront constituer le dossier de demande d'AMM en tenant compte des lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments adoptées par le CVMP et publiées par l'Agence européenne et d'autres lignes directrices publiées dans le NTA.

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné, relatif au médicament. De plus, une fois l'AMM octroyée, toute information relative à l'évaluation des risques/avantages qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement au Ministre ou à son délégué.

Toutes les expériences sur des animaux doivent être exécutées en conformité avec l'arrêté royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales/la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

Les dispositions prévues au titre I<sup>er</sup> de la présente annexe s'appliquent aux médicaments à usage vétérinaire autres que les médicaments immunologiques destinés à être administrés à des animaux pour provoquer une immunité active ou passive ou à diagnostiquer l'état d'immunité.

Les dispositions prévues au titre II de la présente annexe s'appliquent aux médicaments destinés à être administrés à des animaux pour provoquer une immunité active ou passive ou pour diagnostiquer l'état d'immunité, ci-après dénommés « médicaments immunologiques ».

**TITRE I<sup>er</sup>****EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES****PREMIERE PARTIE****RESUME DU DOSSIER****A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF**

Le médicament faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et par le nom du ou des substances actives ainsi que par le dosage et la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du médicament pour la vente.

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

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

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif un document prouvant que le fabricant est autorisé à produire les médicaments vétérinaires en question, défini à l'article 12bis, § 1<sup>er</sup>, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et prévue par le présent arrêté, ainsi que la liste des pays où une AMM a été octroyée, une copie de tous les RCP selon l'article 14 de la directive 2001/82/CE susmentionnée tels qu'approuvés par les Etats membres, et la liste des pays dans lesquels une demande a été présentée.

**B. SKP**

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 147 van dit besluit een SKP over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager één of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het geneesmiddel voor verkoop wordt aangeboden, alsmede de eventueel vereiste bijsluiters voor het publiek.

**C. RAPPORTEN VAN DESKUNDIGEN**

Overeenkomstig artikel 146 van dit besluit moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over de analytische documentatie, de farmacologisch-toxicologische documentatie, documentatie betreffende residuen en de klinische documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig dit besluit zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende product. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

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

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

**DEEL 2****ANALYTISCH (FYSISCH-CHEMISCH, BIOLOGISCH OF MICROBIOLOGISCH) ONDERZOEK VAN GENEESMIDDELEN MET UITZONDERING VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN**

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van het validatieonderzoek worden verstrekt.

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

**A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag voor een VHB moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

**1. Kwalitatieve samenstelling**

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

- de actieve substantie(s);
- het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, enz.;
- de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan dieren worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, enz.

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

**B. RCP**

Le demandeur doit proposer une RCP, conformément à l'article 147 du présent arrêté.

En outre, le demandeur fournit un ou plusieurs échantillons ou des maquettes du modèle-vente du médicament accompagnés, s'il y a lieu, de la notice pour le public.

**C. RAPPORTS D'EXPERTS**

Conformément à l'article 146 du présent arrêté, des rapports d'experts doivent être présentés sur la documentation analytique, la documentation toxico-pharmacologique, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques.

Chaque rapport d'expert doit consister en une évaluation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit faire apparaître toutes les données utiles pour cette évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité du médicament en cause sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises aux informations contenues dans la documentation de base.

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

**DEUXIEME PARTIE****ESSAIS ANALYTIQUES (PHYSICO-CHEMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) DES MEDICAMENTS AUTRES QUE LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES**

Toutes les méthodes d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées; les résultats des études de validation doivent être fournis.

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

**A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

**1. Description qualitative**

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

- du ou des substances actives,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en oeuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique – capsules, gélules, etc. – destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés.

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

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen in artikel 146 van dit besluit, verstaan :

— voor producten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in een andere goedgekeurde farmacopee : de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;

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

— voor kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend in het koninklijk besluit van 9 oktober 1996 betreffende de kleurstoffen die in voedingsmiddelen mogen worden gebruikt.

### 3. Kwantitatieve samenstelling

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

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

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

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

— bij injecteerbare preparaten : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke actieve substantie per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na oplossen e.d., kan worden gebruikt;

— bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke actieve substantie corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding;

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

3.2. Actieve substanties in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuul gedeelte of van de werkzame molecuul gedeelten.

3.3. Voor geneesmiddelen die een actieve substantie bevatten, waarvoor voor het eerst in een Lidstaat een aanvraag voor een VHB wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een actieve substantie die een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van de actieve substantie die een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molecuul. Voor alle later in de Lidstaten vergunde geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde actieve substantie op dezelfde wijze worden vermeld.

### 4. Farmaceutisch onderzoek

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

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres dispositions prévues à l'article 146 du présent arrêté :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à une autre pharmacopée approuvée, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,

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

— pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté dans l'arrêté royal du 9 octobre 1996 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires.

### 3. composition quantitative

3.1. Pour donner la « composition quantitative » de toutes les substances actives du médicament, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque substance active, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

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

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

Ces indications sont complétées :

— pour les préparations injectables : par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes : par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 ml ou à 1 g de la préparation,

— pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures : par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque substance active par mesure.

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

3.3. Pour les médicaments contenant une substance active qui fait l'objet d'une demande d'AMM pour la première fois dans l'un des Etats membres, la composition quantitative d'une substance active qui est un sel ou en hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière pour cette même substance active.

### 4. Développement galénique

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



## B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE

In de krachtens artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB gevoegde beschrijving van de fabricagewijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

— de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vorm gebruikte methoden niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,

— in geval van continu productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct,

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

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

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

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

## C. CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

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

Wanneer een :

— Actieve substantie die niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee, of een

— Actieve substantie die wordt beschreven in de Europese farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee, maar die wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

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

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van het onderzoek, voor actieve substanties met inbegrip van chargeanalyses, die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

### 1.1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee en bij gebreke, deze van een andere goedgekeurde farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

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

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

## B. DESCRIPTION DU MODE DE FABRICATION

La description du mode de fabrication jointe à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

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

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

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

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

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

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

## C. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

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

Dans le cas :

— d'une substance active qui n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ni dans une autre pharmacopée approuvée ou

— d'une substance active décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans une autre pharmacopée approuvée lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots, notamment pour les substances actives, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

### 1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la pharmacopée européenne et à défaut, celles des autres pharmacopées approuvées s'imposent pour tous les produits y figurant.

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

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

Kleurstoffen dienen in alle geval te voldoen aan de eisen van bovenvermeld koninklijk besluit van 9 oktober 1996.

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

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kan de Minister of zijn afgevaardigde van de voor het in de handel brengen van het product verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

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

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

## 1.2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

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

*a)* de benaming van de stof, overeenkomstig rubriek A, punt 2, dient te worden aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen;

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

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

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

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

*f)* wanneer materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen;

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

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de l'arrêté royal du 9 octobre 1996 susmentionné.

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

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

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

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

## 1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. In gevallen waar uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong of biotechnologische celpreparaten bij de fabricage van geneesmiddelen worden gebruikt, dienen de herkomst en bewerking van de grondstoffen te worden beschreven en gedocumenteerd.

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

2.1. Wanneer celbanken zijn gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken van de bij de productie en ook daarna gebruikte celpassage onveranderd zijn gebleven

2.2. Zaaïmaterialen, celbanken, serumpools en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal. Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het materiaal alleen worden gebruikt wanneer verwijdering en/of inactivering van dit materiaal bij de verdere bewerking van het product gewaarborgd is en moet dit worden aangetoond.

#### D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUCTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenproducten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

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

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

#### E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

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

In de aanvraag voor de VHB dient te worden vermeld welke onderzoeken bij elke batch van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslijnen voor vrijgave dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct bij vrijgave. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de algemene monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, van een andere goedgekeurde farmacopee zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten.

1.3. Caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité

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

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

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

2. Lorsque des matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques, sont utilisés dans la fabrication du médicament, l'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

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

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

2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérums et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents. Si la présence d'agents incidents potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans le cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation; cela doit être validé.

#### D. CONTROLE SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

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

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

#### E. CONTROLES DU PRODUIT FINI

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

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

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les dispositions des monographies générales de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, d'autres pharmacopées approuvées, s'appliquent à tous les produits définis à cet égard.



Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de algemene monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in een andere goedgekeurde farmacopee, dient te worden aangetoond dat het eindproduct, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

#### 1.1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct. Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische proeven, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

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

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van de actieve substantie(s); dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de Minister of zijn afgevaardigde dit nodig acht.

#### 1.2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de actieve substantie(s)

De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van de actieve substantie(s) dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte der actieve substanties in het eindproduct mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan +/- 5%.

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

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

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

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

Si les méthodes et les limites des essais pratiqués ne sont pas celles qui figurent à la Pharmacopée européenne ni, à défaut, à une autre pharmacopée approuvée, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en cause répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

#### 1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles de caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

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

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études in vitro de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des substances actives; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le Ministre ou son délégué l'estime nécessaire.

#### 1.2. Identification et dosage du ou des substances actives.

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

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de substance active ne peuvent dépasser +/- 5% dans le produit fini, au moment de la fabrication.

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

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

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

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

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

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

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van bovenvermeld koninklijk besluit van 9 oktober 1996.

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

### 1.4. Proeven betreffende de veiligheid

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

## F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

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

Voor voormengsels voor diervoeders met medicinale werking dient de noodzakelijke informatie te worden verstrekt betreffende de houdbaarheidstermijn voor deze diervoeders die overeenkomstig de aanbevolen gebruiksvoorschriften uit deze voormengsels worden bereid.

Wanneer een eindproduct moet worden gereconstitueerd alvorens te worden toegediend, dienen bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn, alsmede relevante gegevens betreffende de stabiliteit van het gereconstitueerde product te worden verstrekt.

Voor recipiënten met meer dan een dosis moeten gegevens worden overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van de inhoud nadat de recipiënt voor de eerste maal is doorboord.

Wanneer een eindproduct afbraakproducten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoekprocedures te vermelden. In de conclusie dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties van het eindproduct aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

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

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

### 1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste annexée à l'arrêté royal du 9 octobre 1996 susmentionné.

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

### 1.4. Essais d'innocuité

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

## F. CONTROLES DE STABILITE

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée du produit reconstitué, en fournissant à l'appui les contrôles de stabilité appropriés.

Pour les flacons contenant plusieurs doses, la durée de validité du flacon après un premier prélèvement doit être justifiée par des contrôles de stabilité.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation et les procédures d'analyse. Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

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

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

**DEEL 3****CONTROLE OP DE VEILIGHEID EN RESIDUEN**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moet worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de hieronder opgenomen voorschriften.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn samengesteld in het koninklijk besluit van 6 maart 2002 tot vaststelling van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de uitvoering ervan bij proeven op scheikundige stoffen.

**A. Veiligheidsonderzoek****HOOFDSTUK 1****UITVOERING VAN HET ONDERZOEK****1. Inleiding**

Uit de veiligheidsdocumentatie moet(en) blijken :

1. de mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan in de voor dierlijk gebruik aangegeven omstandigheden; bij de beoordeling van deze bijwerkingen wordt rekening gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;

2. de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het geneesmiddel of stoffen in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren, en de problemen die deze residuen bij de industriële verwerking van levensmiddelen kunnen veroorzaken;

3. de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het geneesmiddel, bij voorbeeld bij toediening aan het dier;

4. de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het geneesmiddel.

Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig statistische methoden. Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het product in de therapie en omtrent de risico's die aan het gebruik ervan zijn verbonden.

In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metaboliëten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit residuen zijn die problemen opleveren.

Een excipient dat voor de eerste keer voor farmaceutische doeleinden wordt gebruikt, dient als een actieve substantie te worden behandeld.

**2. Farmacologie**

Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke geneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve is het op proefdieren en de soort dieren waarvoor het bestemd is gerichte onderzoek in deel 4 opgenomen.

Farmacologisch onderzoek kan echter tevens bijdragen tot het verkrijgen van een beter inzicht in toxicologische verschijnselen. Wanneer bovendien een geneesmiddel een farmacologische werking heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, dient met deze farmacologische werking bij de beoordeling van de veiligheid van het product rekening te worden gehouden.

Derhalve moet documentatie over de veiligheid steeds worden voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en voorts door alle relevante gegevens omtrent klinisch onderzoek van het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

**3. Toxicologie****3.1. Toxiciteit bij eenmalige toediening**

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening kan worden toegepast voor het doen van voorspellingen met betrekking tot :

- de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is;
- de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;
- de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

**TROISIEME PARTIE****ESSAIS D'INNOCUITE ET ETUDE DES RESIDUS**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les essais doivent être exécutés en conformité avec les dispositions concernant les bonnes pratiques de laboratoire fixées par l'arrêté royal du 6 mars 2002 fixant les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification de leur mise en application pour les essais effectués sur les substances chimiques.

**A. Essais d'innocuité****CHAPITRE PREMIER****CONDUITE DES ESSAIS****1. Introduction**

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence :

1. l'éventuelle toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;

2. les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament ou de la substance contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle de denrées alimentaires;

3. les dangers pour l'homme qui peuvent éventuellement être associés à une exposition au médicament, par exemple au moment de l'administration à l'animal;

4. les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciations des résultats. En outre, il est nécessaire d'éclairer des cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique et sur les dangers liés à son emploi.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il doit être considéré comme une substance active.

**2. Pharmacologie**

Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale car elles permettent de mettre à jour les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament. C'est pourquoi ces études réalisées chez les espèces animales expérimentales et chez les espèces animales de destination doivent être incluses dans la quatrième partie.

D'autre part, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques. En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament.

Voilà pourquoi la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

**3. Toxicologie****3.1. Toxicité par administration unique**

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prévoir :

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination;
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme;
- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.



Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening dient om de acute toxische werking van de stof alsmede het tijdsverloop voor het begin en de afzwakking ervan aan te tonen.

Dit onderzoek moet normaliter worden uitgevoerd op ten minste twee soorten zoogdieren, waarbij desgewenst één soort zoogdier kan worden vervangen door een diersoort waarvoor het geneesmiddel bestemd is. Er dienen normaliter ten minste twee toedieningswegen te worden bestudeerd, waarvan er één dezelfde – of hiermee vergelijkbaar – kan zijn als die welke voor de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, is voorgesteld. Wanneer verwacht wordt dat degene die het geneesmiddel toedient hieraan in sterke mate wordt blootgesteld, bij voorbeeld door inhalering of huidcontact, dienen deze wegen te worden onderzocht.

Ten einde het aantal en het lijden van de betrokken dieren te verminderen worden er voortdurend nieuwe voorschriften voor het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening ontwikkeld. Onderzoek dat wordt verricht overeenkomstig deze nieuwe procedures, evenals het overeenkomstig de bestaande internationaal erkende richtlijnen verrichte onderzoek, zal na afdoende validatie worden aanvaard.

### 3.2. Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek inzake toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel mogelijke fysiologische en/of pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte combinatie van actieve substanties vast te stellen en de relatie tussen de veranderingen en de dosering vast te stellen.

Voor stoffen of geneesmiddelen die uitsluitend bedoeld zijn voor dieren die geen voor consumptie door de mens bestemde voedingsmiddelen produceren, zal het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdieren normaliter voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij een dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is. De frequentie en toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, moeten zodanig worden gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik. De onderzoeker dient de omvang en duur van de proeven en de gekozen doseringen te motiveren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet dit op ten minste twee soorten worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. De onderzoeker dient zijn keuze van de soort te motiveren, daarbij rekening houdend met de beschikbare kennis van het metabolisme van het product in dier en mens. De stof moet oraal worden toegediend. De duur van de test moet ten minste 90 dagen zijn. De onderzoeker dient de methode en frequentie van toediening, alsmede de lengte van de proeven duidelijk te motiveren.

De hoogste dosis moet zodanig worden gekozen dat zij schadelijke gevolgen aan het licht brengt. De laagste dosis mag geen aanwijzing voor toxiciteit geven.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder die welke betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede op basis van autopsieverslagen en de resultaten van het daarbij uitgevoerde histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van dit besluit bestudeerde stoffen kunnen de toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden gewijzigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de toxiciteit potentiëeringsverschijnselen of nieuwe toxische effecten zijn opgetreden.

### 3.3. Tolerantie bij het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is.

Over elk teken van intolerantie tijdens het overeenkomstig de eisen van deel 4, hoofdstuk I, punt 2, uitgevoerde onderzoek op het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten bijzonderheden worden verstrekt. Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordoet en de soorten en rassen dienen te worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen moeten eveneens worden verstrekt.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur la durée précédant leur apparition et la rémission.

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné. Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou semblable à celle préconisée pour l'animal de destination. S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeable du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés. Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies reconnues à l'échelle internationale.

### 3.2. Toxicité par administration réitérée

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

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration réitérée sur une espèce d'animaux de laboratoire. Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination. Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doivent tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. L'expérimentateur doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. L'expérimentateur doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme. La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale. La durée de l'essai doit être de 90 jours au minimum. L'expérimentateur doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

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

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

### 3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la quatrième partie, chapitre Ier, section B. Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et souches en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

3.4. Toxiciteit met betrekking tot de voortplanting, inclusief teratogene werking.

#### 3.4.1. Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting.

Het doel van dit onderzoek is de mogelijke beschadiging van de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie of schadelijke gevolgen voor de nakomelingen ten gevolge van de toediening van de onderzochte geneesmiddelen of stoffen te analyseren.

Wanneer het onderzoek stoffen of geneesmiddelen betreft voor dieren die voedingsmiddelen produceren, moet het onderzoek naar de gevolgen voor de voortplanting zich uitstrekken over twee generaties van ten minste één diersoort, gewoonlijk een knaagdier. De (het) onderzochte stof of product dient op een passende tijd vóór de paring aan het mannelijke en het vrouwelijke dier te worden toegediend. Het toedienen moet worden voortgezet tot het spenen van de F2-generatie. Er moeten ten minste drie doseringen worden toegepast. De hoogste dosering moet zodanig worden gekozen dat er schadelijke gevolgen aan het licht komen. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

De beoordeling van de uitwerking op de voortplanting moet zijn gebaseerd op de vruchtbaarheid, dracht en moederlijk gedrag; het zogen en de groei en ontwikkeling van de F1-generatie vanaf de bevruchting tot de volgroeidheid; de ontwikkeling van de F2-generatie tot het spenen.

3.4.2. Onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking.

Bij stoffen of geneesmiddelen die bedoeld zijn om voor levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, moet onderzoek worden gedaan naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking. Dit onderzoek dient bij ten minste twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, meestal het konijn en een ander knaagdier. De gedetailleerde uitvoering van het onderzoek (aantal dieren, doses, tijdstip van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) is afhankelijk van de stand van de wetenschappelijke kennis op het moment waarop de aanvraag wordt ingediend, en de statistische significantie van de resultaten. Het knaagdieronderzoek kan worden gecombineerd met het onderzoek naar de effecten op de voortplanting.

Wanneer stoffen of geneesmiddelen niet bedoeld zijn om bij levensmiddelen producerende dieren te worden gebruikt, is een onderzoek naar de effecten van embryonale en foetale toxiciteit, inclusief teratogene werking, vereist bij ten minste één soort, eventueel de soort waarvoor de stof bestemd is, indien het product bedoeld is om te worden gebruikt bij dieren die voor fokdoeleinden zouden kunnen worden gebruikt.

#### 3.5. Mutagene werking.

Mutageniteitsonderzoek heeft ten doel het vermogen van stoffen om overdraagbare veranderingen in het genetische materiaal van cellen tot stand te brengen, te beoordelen.

Van elke nieuwe stof die voor gebruik in geneesmiddelen is bestemd, moeten de mutagene eigenschappen worden beoordeeld.

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

#### 3.6. Carcinogene werking.

Gewoonlijk zal langdurig onderzoek naar carcinogene werking nodig zijn van die stoffen waaraan de mens wordt blootgesteld, en welke :

- een nauwe chemische verwantschap hebben met bekende carcinogenen,
- tijdens de mutageniteitsproeven resultaten hebben opgeleverd die op de mogelijkheid van een carcinogene werking wijzen,
- hebben geresulteerd in verdachte aanwijzingen tijdens het toxiciteitsonderzoek.

Met de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, dient bij de opzet van het carcinogeniteitsonderzoek en de beoordeling daarvan rekening te worden gehouden.

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction y compris la tératogénéité

#### 3.4.1. Etudes des effets au niveau de la reproduction

Cette étude a pour objet d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration du médicament ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement, à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations. La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F2. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

3.4.2. Etude des effets embryotoxiques et foetotoxiques y compris la tératogénéité

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/foetotoxiques, dont la tératogénéité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin. Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du niveau de représentativité statistique devant être atteint par les résultats. L'étude sur le rongeur peut être associée à l'étude des effets sur la fonction reproductrice.

Dans le cas de substances ou médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude des effets embryotoxiques/foetotoxiques, y compris la tératogénéité sera exigée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination, si le produit est destiné à des animaux qui pourraient être utilisés pour l'élevage.

#### 3.5. Mutagénéité

L'épreuve de mutagénéité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations transmissibles du matériel génétique cellulaire.

Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments.

Le nombre et le type d'examen ainsi que les critères appliqués à l'appréciation de leurs résultats dépendront de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

#### 3.6. Cancérogénéité

Des études de cancérogénéité à long terme seront généralement requises pour les substances auxquelles seront exposés des êtres humains, dans le cas où :

- ces substances présentent une analogie chimique étroite avec un agent cancérogène connu,
- il est apparu lors de l'étude des effets mutagènes qu'un effet cancérogène est à craindre,
- ces substances ont induit l'apparition de manifestations suspectes lors de l'étude de la toxicité.

La conception et l'appréciation des résultats des études de cancérogénéité doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

### 3.7. Uitzonderingen.

Wanneer een geneesmiddel voor lokale toepassing moet dienen, dient de systemische absorptie in het dier waarvoor het middel bestemd is, te worden onderzocht. Indien de systematische absorptie gering blijkt te zijn, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit bij voortplanting en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij :

— ingevolge de voorgeschreven gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

— het geneesmiddel kan overgaan in een voedingsmiddel dat afkomstig is van het behandelde dier (intramammaire preparaten).

## 4. Overige voorschriften

### 4.1. Immunotoxiciteit

Wanneer er buiten de waargenomen effecten tijdens het onderzoek met betrekking tot herhaalde toediening bij dieren tevens sprake is van specifieke veranderingen in het gewicht van lymfeorganen en/of histologie en veranderingen in de ceileigenschappen van lymfevessels, beenmerg of perifere leukocyten, moet de onderzoeker bepalen of vervolgonderzoek naar de uitwerking van het product op het immuunsysteem noodzakelijk is.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan dient de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend in acht te worden genomen.

### 4.2. Microbiologische eigenschappen van residuen

#### 4.2.1. Mogelijke uitwerking op de menselijke darmflora

Het door residuen van antimicrobiële verbindingen voor de darmflora van de mens ontstane microbiologische risico dient te worden onderzocht met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

#### 4.2.2. Mogelijke uitwerking op bij de industriële verwerking van levensmiddelen gebruikte micro-organismen

In bepaalde gevallen kunnen proeven noodzakelijk zijn om vast te stellen of residuen problemen kunnen veroorzaken die de technologische processen bij de industriële verwerking van levensmiddelen nadelig kunnen beïnvloeden.

### 4.3. Waarnemingen bij de mens

Er dienen gegevens te worden verstrekt waaruit blijkt of er bestanddelen van het geneesmiddel worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; in het bevestigende geval moet een rapport worden opgesteld over elk waargenomen effect (met inbegrip van neveneffecten) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel, waar nodig met behulp van testresultaten uit de literatuur; ingeval bestanddelen van het geneesmiddel niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, moeten de redenen hiervoor worden vermeld.

## 5. Ecotoxiciteit

5.1. Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van geneesmiddelen is de eventuele schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het product voor het milieu kan hebben, en eventueel noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

5.2. Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 6bis, § 8, van de wet op de geneesmiddelen.

5.3. De beoordeling omvat normaliter twee fasen. In de eerste fase beoordeelt de onderzoeker de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het product, de actieve substanties of relevante metaboliëten, waarbij rekening wordt gehouden met :

— de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (massale of individuele toediening);

— de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het product rechtstreeks in het milieu terecht komt;

— de mogelijke uitscheiding van het product, de actieve substanties of relevante metaboliëten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen;

— het opruimen van ongebruikte of afvalproducten.

### 3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination. S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, des essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de cancérogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où :

— il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale ou si

— le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (implants mammaires).

## 4. Autres prescriptions

### 4.1. Immunotoxicité

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à l'expérimentateur d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire.

L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doit tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

### 4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

#### 4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

#### 4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus présentent des inconvénients d'ordre technologique pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

### 4.3. Observations chez l'homme

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les constituants du médicament sont employés comme médicaments en médecine humaine; si tel est le cas, tous les effets constatés (y compris les effets secondaires) sur l'homme et leur cause doivent être mentionnés dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'appréciation du médicament, le cas échéant, à la lumière d'essais ou de documents bibliographiques; lorsque des substances contenues dans le médicament ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons.

## 5. Ecotoxicité

5.1. L'étude de l'écotoxicité d'un médicament a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'AMM relative à un médicament autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 6bis, § 8, de la loi sur les médicaments.

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. Lors de la première étape, l'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte :

— des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux);

— du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes;

— de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments;

— de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.



5.4. In de tweede fase, die betrekking heeft op de mate van blootstelling van het milieu aan het product en de beschikbare gegevens over de fysische/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de verbinding die tijdens de uitvoering van de volgens dit besluit vereiste andere proeven en onderzoeken zijn verkregen, overweegt de onderzoeker of een verder specifiek onderzoek naar de uitwerking van het product op bepaalde ecosystemen noodzakelijk is.

5.5. Naar behoefte kan verder onderzoek nodig zijn van :

- de levensloop en het gedrag in de bodem;
- de levensloop en het gedrag in water en lucht;
- de uitwerking op organismen in het water;
- de uitwerking op andere organismen dan waarvoor ze bedoeld zijn.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van het koninklijk besluit van 24 mei 1982 houdende reglementering van het in de handel brengen van stoffen die gevaarlijk kunnen zijn voor de mens of voor zijn leefmilieu, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende geneesmiddel en/of, indien van toepassing, op zijn actieve substanties en/of op de uitgescheiden metabolieten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

## HOOFDSTUK II

### OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake het veiligheidsonderzoek bevatten :

- a) een inleiding ter bepaling van het ontwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde beschrijving van de onderzochte stof, met vermelding van :
  - de internationale algemene benaming (INN),
  - de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
  - het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS),
  - de therapeutische en farmacologische indeling,
  - de synoniemen en afkortingen,
  - de structuurformule,
  - de molecuul formule,
  - het molecuul gewicht,
  - de mate van zuiverheid,
  - de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen,
  - de beschrijving van fysische eigenschappen,
  - het smeltpunt,
  - het kookpunt,
  - de dampspanning,
  - de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met aanduiding van de temperatuur,
  - de dichtheid,
  - de brekingsindex, het rotatiespectrum, enz.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à l'expérimentateur de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'étendue et de la durée de l'exposition du produit à l'environnement et des renseignements sur ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air;
- les effets sur les organismes aquatiques;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon le cas, sur le médicament et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de l'arrêté royal du 24 mai 1982 réglementant la mise sur le marché de substances pouvant être dangereuses pour l'homme ou son environnement, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

## CHAPITRE II

### PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations sur la sécurité doit comprendre :

- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) la description détaillée de la substance à l'étude comprenant :
  - la dénomination commune internationale (DCI),
  - la dénomination de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA),
  - la dénomination du Chemical Abstract Service (CAS),
  - la classification thérapeutique et pharmacologique,
  - les synonymes et abréviations,
  - la formule structurale,
  - la formule moléculaire,
  - le poids moléculaire,
  - le degré de pureté,
  - la composition qualitative et quantitative des impuretés,
  - la description des propriétés physiques,
  - le point de fusion,
  - le point d'ébullition,
  - la pression de vapeur,
  - la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température,
  - la densité,
  - les spectres de réfraction, de rotation, etc.

c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam der dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd, waarbij onder meer wordt vermeld of ze vrij waren van specifieke ziektekiemen (SPF);

d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van illustraties;

e) een statistische analyse van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceert, en de variatie van de gegevens;

f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de veiligheid van het product, de veiligheidsmarges bij het proefdier en het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is en eventuele neveneffecten, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;

g) een gedetailleerde beschrijving en een diepgaande bespreking van de resultaten van de studie inzake de veiligheid van residuen in levensmiddelen en de samenhang met de beoordeling van de gevaren die zij inhouden voor de mens. De bespreking moet worden gevolgd door voorstellen die waarborgen dat elk gevaar voor de mens wordt uitgeschakeld door toepassing van op internationaal vlak erkende criteria, bij voorbeeld de dosis zonder waargenomen effect (NOEL) op dieren, voorstellen betreffende de keuze van een veiligheidsfactor en een aanvaardbare dagelijkse opname (ADI);

h) een diepgaande bespreking van eventuele risico's voor personen die het geneesmiddel bereiden of het aan dieren toedienen, gevolgd door voorstellen voor passende maatregelen ter vermindering van de risico's;

i) een diepgaande bespreking van de risico's die het gebruik van het geneesmiddel in praktijkomstandigheden kan inhouden voor het milieu, gevolgd door voorstellen voor vermindering van de risico's;

j) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde product; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de neveneffecten en de behandelingsmogelijkheden in geval van acute toxische reacties bij het dier waaraan het geneesmiddel wordt toegediend;

k) een afrondend deskundigenrapport dat een gedetailleerde kritische analyse bevat van de hierboven vermelde gegevens, opgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van alle resultaten van het relevante veiligheidsonderzoek en nauwkeurige literatuuropgave.

## B. Onderzoek aan residuen

### HOOFDSTUK I

#### UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

##### 1. Inleiding

In de zin van dit besluit wordt onder « residu » verstaan : alle actieve substanties of de metaboliëten daarvan die overblijven in vlees of andere levensmiddelen, afkomstig van het dier waaraan het betrokken geneesmiddel is toegediend.

Onderzoek aan residuen is erop gericht na te gaan of, en eventueel onder welke voorwaarden en in welke mate er residuen overblijven in levensmiddelen die afkomstig zijn van de behandelde dieren, alsmede om de wachttijden te bepalen die in acht moeten worden genomen om gevaar voor de menselijke gezondheid en/of problemen bij de industriële verwerking van de levensmiddelen uit te schakelen.

De beoordeling van het door de residuen gevormde gevaar houdt de vaststelling in van de eventuele aanwezigheid van residuen en de studie van de effecten van die residuen bij de onder normale gebruiksvoorwaarden behandelde dieren.

c) un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF);

d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;

e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;

f) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à la sécurité du produit sur les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination et sur ses effets secondaires possibles, son champ d'application, les doses actives et les incompatibilités éventuelles;

g) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et sur leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (DJA);

h) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;

i) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers;

j) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets secondaires et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination;

k) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des informations visées ci-dessus, élaborée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les essais de sécurité pertinents et de références bibliographiques exactes.

## B. Etude des résidus

### CHAPITRE PREMIER

#### CONDUITE DES ESSAIS

##### 1. Introduction

Pour l'application du présent arrêté, on entend par « résidus » toutes les substances actives ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la santé humaine et/ou inconvenient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.

Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.

Wat de geneesmiddelen bij dieren die bestemd zijn voor voedselproductie betreft, moet de documentatie over residuen aantonen :

1. in welke mate en hoe lang residuen van het geneesmiddel of de metaboliëten ervan overblijven in de weefsels van het behandelde dier of in de van deze dieren verkregen levensmiddelen;

2. dat, ter vermindering van gevaar voor de gezondheid van de consument van voedingsmiddelen afkomstig van behandelde dieren, of van problemen bij de industriële verwerking van levensmiddelen, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk kunnen worden aangehouden;

3. dat er praktische analysemethoden voor routinegebruik beschikbaar zijn om te controleren of de wachttijd in acht wordt genomen.

## 2. Metabolisme en kinetiek van residuen

2.1. Farmacokinetiek (absorptie, distributie, biotransformatie, uitscheiding)

Farmacokinetisch onderzoek van residuen van geneesmiddelen heeft ten doel de absorptie, de verdeling, de biotransformatie en de uitscheiding van het product bij de dieren waarvoor het bestemd is, te kunnen beoordelen.

Het eindproduct of een biologisch gelijkwaardige formulering moet in de hoogste aanbevolen dosis aan de diersoort waarvoor het bedoeld is, worden toegediend.

Wat de toedieningswijze betreft, dient de mate van absorptie van het geneesmiddel volledig te worden beschreven. Als blijkt dat de systemische absorptie van producten voor lokale toediening verwaarloosbaar is, is verder residuonderzoek niet vereist.

De verdeling van het geneesmiddel in het dier waarvoor het bestemd is, moet worden beschreven; met de mogelijkheid van binding aan plasma-eiwitten of overgang naar melk of eieren en van accumulatie van lipofiele stoffen moet rekening worden gehouden.

De routes voor uitscheiding van het product in het dier waarvoor het geneesmiddel bestemd is, moeten worden beschreven. De belangrijkste metaboliëten dienen te worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd.

## 2.2. Depletie van residuen

Het doel van deze studies, waarin de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het geneesmiddel verdwijnen, is bepaling van de wachttijd mogelijk te maken.

Op verschillende tijden nadat het proefdier de laatste dosis van het geneesmiddel heeft gekregen, moeten de aanwezige hoeveelheden residu worden bepaald via fysische, chemische of biologische methoden; de technische procedures en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van de toegepaste methoden moeten worden vermeld.

## 3. Gebruikelijke analysemethoden voor de detectie van residuen

Er dienen procedures te worden voorgesteld die bij een routineonderzoek kunnen worden gehanteerd en die zo gevoelig zijn dat overschrijding van de wettelijk toegestane maximale grenswaarden voor residuen zonder uitzondering worden ontdekt.

De voorgestelde analysemethode dient gedetailleerd te worden beschreven. Tevens moet de methode worden gevalideerd en moet deze geschikt zijn voor gebruik bij routinecontroles op residuen onder normale omstandigheden.

De volgende eigenschappen moeten worden beschreven :

- specificiteit,
- nauwkeurigheid, inclusief de gevoeligheid,
- precisie,
- detectielimiet,
- kwantificatiegrenzen,
- uitvoerbaarheid en toepasbaarheid onder normale laboratoriumomstandigheden,
- storingsgevoeligheid.

De geschiktheid van de voorgestelde analysemethode dient te worden beoordeeld met inachtneming van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

Dans le cas de médicaments destinés à des animaux qui produisent des denrées alimentaires, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence :

1. dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent;

2. la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écartier tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvenient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires;

3. l'existence de méthodes de contrôle pratiques de routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

## 2. Métabolisme et cinétique des résidus

2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, excrétion)

L'étude pharmacocinétique des résidus de médicaments a pour objet d'apprécier l'absorption, la distribution et l'excrétion du produit chez l'espèce de destination.

Le produit final, ou une préparation équivalente d'un point de vue biologique, est administré à l'espèce de destination à la dose maximale recommandée.

L'étendue de l'absorption du médicament en fonction du mode d'administration doit faire l'objet d'une description détaillée. S'il a été démontré que la résorption des produits destinés à une application topique est négligeable, des études complémentaires sur les résidus ne sont pas exigées.

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite, la possibilité de fixation à une protéine du plasma, ou le passage dans le lait ou dans les œufs ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés.

Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

## 2.2. Déplétion des résidus.

Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le délai d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à des temps variés après la dernière administration du médicament à l'animal soumis à l'essai en appliquant des méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées; le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

## 3. Méthode d'analyse de routine pour la détermination des résidus.

Il convient de proposer des procédures analytiques réalisables au cours d'un examen de routine le degré de sensibilité permet de détecter avec certitude tout dépassement des limites légalement autorisées de la teneur en résidus.

La méthode analytique proposée, qui doit être décrite en détail, doit être validée et suffisamment simple pour être utilisable dans des conditions normales de contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

- spécificité,
- exactitude, y compris la sensibilité,
- précision,
- limite de détection,
- limite de quantification,
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire,
- sensibilité aux interférences.

Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode analytique proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.



**HOOFDSTUK II****OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHIEDEN**

Zoals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake residucontrole het volgende bevatten :

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met de nodige literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde analyse van het product, met vermelding van :
  - de samenstelling,
  - de graad van zuiverheid,
  - de batch-analyse,
  - het verband met het eindproduct,
  - de specifieke activiteit en de radiologische zuiverheid van gelabelde stoffen,
  - de plaats van gelabelde atomen in het molecuul;
- c) een gedetailleerde beschrijving van de opzet van de proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam van de dieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden gehuisvest en gevoederd;
- d) alle gunstige en ongunstige resultaten die zijn verkregen en de oorspronkelijke gegevens, zodanig gedetailleerd dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft. De resultaten kunnen eventueel vergezeld gaan van illustraties;
- e) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van de proeven zulks impliceert, en de variatie in de gegevens;
- f) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten, gevolgd door voorstellen voor maximumwaarden voor residuen van actieve substanties van het product, met vermelding van het desbetreffende indicator-residu in de betreffende weefsels, alsmede voorstellen betreffende de wachttijden die nodig zijn om te verzekeren dat in de van behandelde dieren afkomstige voedingsmiddelen geen residuen aanwezig zijn die gevaar voor consumenten kunnen opleveren;
- g) een afsluitend deskundigenrapport waarin een gedetailleerde kritische analyse van de bovenvermelde informatie wordt gegeven met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier is ingediend, alsmede een gedetailleerde samenvatting van de resultaten van de proeven en een nauwkeurige literatuuropgave.

**DEEL 4****PRE - KLINISCHE EN KLINISCHE PROEVEN**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om VHB moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in de hoofdstukken I, II en III hieronder vervatte voorschriften.

**HOOFDSTUK I****PRE - KLINISCHE EISEN**

Preklinisch onderzoek ter vaststelling van de farmacologische werking en de tolerantie van het product is noodzakelijk.

**A. Farmacologie****A.1. Pharmacodynamica**

Het onderzoek van de farmacodynamica moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingsmechanismen en de farmacologische effecten worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt, bij voorbeeld de dosiseffect curves, tijd-effect-curves, enz., en zoveel mogelijk in vergelijking met een product waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een actieve substantie een grotere werkzaamheid wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond en moet blijken dat dit statistisch significant is.

**CHAPITRE II****PRESENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS**

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux résidus doit comprendre :

- a) une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles;
- b) une description détaillée du médicament comprenant :
  - la composition,
  - le degré de pureté,
  - l'identification du lot,
  - la relation avec le produit fini,
  - l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées,
  - la position des atomes marqués dans la molécule;
- c) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression de l'un des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées;
- d) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les résultats peuvent être accompagnés d'exemples;
- e) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle s'impose compte tenu de la programmation des essais et des écarts obtenus;
- f) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, et précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés; d'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur;
- g) un rapport d'expert conclusif contenant une analyse critique détaillée des éléments cités ci-dessus à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

**QUATRIEME PARTIE****ESSAIS PRECLINIQUES ET CLINIQUES**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux prescriptions des chapitres Ier, II et III ci-après.

**CHAPITRE PREMIER****EXIGENCES D'ORDRE PRECLINIQUE**

Des études précliniques sont exigées pour établir l'activité pharmacologique et la tolérance du produit.

**A. Pharmacologie****A.1. Pharmacodynamie**

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, elle doit décrire de manière adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

In de tweede plaats dient de onderzoeker een totale farmacologische beoordeling van de actieve substantie te geven, waarbij aandacht moet worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen dienen de belangrijkste functies te worden onderzocht.

De onderzoeker dient het effect van de wijze van toediening, de formulering, enz. op de farmacologische werkzaamheid van de actieve substantie te analyseren.

De onderzoeken dienen te worden geïnvesteerd wanneer de aanbevolen dosis in de buurt ligt van de dosis die tot bijwerkingen kan leiden.

De toegepaste technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de proefnemer dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en voor bepaalde typen proeven moet de statistische significantie worden aangegeven.

Tenzij een goede motivering is gegeven van het tegendeel, moet elke eventuele kwantitatieve modificatie van de effecten na herhaalde toediening van de stof worden onderzocht.

Combinaties van actieve substanties kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties. In het eerste geval moet het farmacodynamische en/of farmacokinetische onderzoek de interacties aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken. In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproeving gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren; hierbij moet ten minste de belangrijkheid van de neveneffecten worden gecontroleerd. Indien een combinatie een nieuwe actieve substantie bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

## A.2. Pharmacokinetica

Farmacokinetische basisinformatie betreffende een nieuwe actieve substantie is over het algemeen nuttig in een klinische context.

i) beschrijvende farmacokinetiek die zich richt op de evaluatie van basisparameters, zoals verdwijning uit het lichaam, verdelingsvolume(s), gemiddelde verblijftijd, enz.;

ii) gebruik van deze parameters voor onderzoek naar de relaties tussen doseringsschema, plasma en weefselconcentratie en farmacologische, therapeutische of toxische werking.

Voor de soorten waarvoor de geneesmiddelen zijn bestemd, is farmacokinetisch onderzoek in de regel noodzakelijk om middelen met de grootst mogelijke werkzaamheid en onschadelijkheid te kunnen toepassen. Dergelijk onderzoek is vooral nuttig omdat het de clinicus helpt bij het vaststellen van doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen, enz.) en bij het invoeren van doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen (bij voorbeeld leeftijd, ziekte). Dit onderzoek kan bij een aantal dieren meer rendement opleveren en verschaft in het algemeen meer informatie dan het traditionele dosis-titratieonderzoek.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van dit besluit bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoekingen van de vaste combinatie achterwege blijven indien kan worden gemotiveerd dat de toediening van de actieve substanties als vaste combinatie geen verandering in de farmacokinetische eigenschappen ervan teweeg brengt.

### A.2.1. Biologische beschikbaarheid / Bio-equivalentie

Er dient passend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid te worden verricht ter vaststelling van bio-equivalentie :

— in geval van vergelijking van een opnieuw geformuleerd product met het bestaande product;

— in geval van vergelijking van een nieuwe met een reeds bestaande wijze of route van toediening;

— in alle gevallen vermeld in artikel 6bis, §§ 6 tot en met 10 van de wet op de geneesmiddelen.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une appréciation pharmacologique globale de la substance active, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions.

Il incombe à l'expérimentateur d'étudier l'effet de la voie d'administration, de la formule, etc. sur l'activité pharmacologique de la substance active.

Les recherches doivent être d'autant plus poussées que la dose recommandée se rapproche de la dose susceptible de produire des effets secondaires.

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

Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets dus à une administration répétée doit également être étudiée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques. Dans le premier cas, les études pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique doivent mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique. Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets secondaires. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

## A.2. Pharmacocinétique

Pour les nouvelles substances actives, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales. Les objectifs des études pharmacocinétiques peuvent être classés selon leur appartenance à deux principaux domaines :

i) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la dépuration du corps, le ou les volumes de distribution, le temps de persistance moyen, etc.;

ii) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre le régime d'administration, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments avec un maximum d'efficacité et de sécurité. Ces études sont particulièrement utiles pour aider le clinicien à établir le régime d'administration (voie et site d'administration, posologie, fréquence et nombre des administrations, etc.) et à l'adapter à certains paramètres de la population (par exemple l'âge, la maladie). Chez certains animaux, ces études sont plus efficaces que les études classiques par titration, et, d'une manière générale, elles fournissent davantage d'informations.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association déterminée ne sont pas exigées si le fait que l'administration des substances actives sous la forme d'une association déterminée ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques peut être justifié.

### A.2.1. Biodisponibilité/Bioéquivalence

Il convient d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence :

— lorsqu'une nouvelle formule d'un médicament est comparée à la formule existante;

— lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie;

— dans tous les cas visés à l'article 6bis, §§ 6 à 10 de la loi sur les médicaments.

**B. Tolerantie bij het doeldier.**

Deze studie moet worden uitgevoerd bij alle doeldiersoorten. Zij is erop gericht bij alle diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, lokale en algemene tolerantiestudies te verrichten, ten einde een getolereerde dosis die groot genoeg is om een adequate veiligheidsmarge te bepalen en om de klinische intolerantiesymptomen bij toediening langs de aanbevolen weg(en) vast te stellen, voor zover dat kan worden bereikt door verhoging van de therapeutische dosis en/of de duur van de behandeling. In het rapport van de proefnemingen moeten zoveel mogelijk bijzonderheden worden verstrekt over de verwachte farmacologische effecten en de ongewenste neveneffecten, waarbij deze laatste moeten worden beoordeeld met inachtneming van de eventueel zeer hoge waarde van de gebruikte dieren.

Het geneesmiddel wordt ten minste via de aanbevolen wijze van toediening toegediend.

**C. Resistentie**

In geval van geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming of behandeling van besmettelijke dierziekten of parasietenplagen, moeten gegevens worden verstrekt inzake het ontstaan van resistente organismen.

**HOOFDSTUK II****KLINISCHE EISEN****1. Algemene principes**

De klinische proeven hebben ten doel de werking van het geneesmiddel na toediening van de aanbevolen doses aan te tonen of te bevestigen en de indicaties en contra-indicaties naar gelang van soort, leeftijd, ras en geslacht, de gebruiksaanwijzing, eventuele neveneffecten ervan en de veiligheid en tolerantie onder normale gebruiksomstandigheden vast te stellen.

Tenzij anderszins gerechtvaardigd, moet klinisch onderzoek met controlegroepen (gecontroleerd klinisch onderzoek) worden verricht. De werking dient te worden vergeleken met de werking van een placebo of met afwezigheid van behandeling en/of met de werking van een vergund geneesmiddel waarvan bekend is dat het een therapeutische werking heeft. Alle verkregen resultaten, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De bij het stellen van de diagnose toegepaste methoden moeten worden vermeld. De resultaten moeten worden beschreven door middel van kwantitatieve of conventionele criteria. Er dienen adequate statistische methoden te worden gebruikt en gemotiveerd.

Indien een geneesmiddel primair bedoeld is om de prestaties te verhogen, dan moet bijzondere aandacht geschonken worden aan :

- het productierendement van het dier;
- de kwaliteit van het dierlijk product (organoleptische, hygiënische, technologische eigenschappen en voedingswaarde);
- de voedingsefficiëntie en de groei van het dier;
- de algemene gezondheidsstatus van het dier.

De uit het onderzoek verkregen informatie dient door gegevens uit de praktijk te worden bevestigd.

Wanneer de aanvrager met betrekking tot bijzondere therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de therapeutische werking kan verstrekken, omdat :

- a) de indicaties naar aanleiding waarvoor het geneesmiddel is bedoeld, zo weinig voorkomen dat van de aanvrager redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat hij volledige bewijzen verstrekt,
- b) bij de huidige stand van de wetenschap het verstrekken van volledige informatie niet mogelijk is,

kan de VHB uitsluitend onder de volgende voorwaarden worden verleend :

- a) het desbetreffende geneesmiddel mag slechts op voorschrift van de dierenarts worden verstrekt en in sommige gevallen alleen onder streng toezicht van de dierenarts worden toegediend;
- b) in de bijsluiters en eventuele andere informatie moet de aandacht van de dierenarts erop worden gevestigd, dat in bepaalde gespecificeerde opzichten de beschikbare gegevens over het betreffende geneesmiddel vooralsnog onvolledig zijn.

**B. Tolérance chez l'animal de destination**

Cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser, sur toutes les espèces animales de destination, des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose tolérée suffisamment large pour établir une marge de sécurité adéquate et les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées, dans la mesure où il est possible d'y parvenir en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement. Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets secondaires indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte de la valeur des animaux utilisés, qui peut être très élevée.

Le médicament est administré par la voie d'administration recommandée au moins.

**C. Résistance**

Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux.

**CHAPITRE II****EXIGENCES D'ORDRE CLINIQUE****1. Principes généraux**

Les essais cliniques ont pour but de mettre en évidence ou de fournir des preuves à l'appui de l'effet du médicament administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés). Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui que l'on obtient avec un placebo ou sans traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà utilisé dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués.

Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

Dans le cas d'un médicament principalement destiné à être utilisé pour améliorer la performance, il convient d'accorder une attention particulière :

- au rendement du produit d'origine animale;
- à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique);
- à la valeur alimentaire et à la croissance de l'animal;
- à l'état de santé général de l'animal.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans les conditions d'utilisation.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique parce que :

- a) les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets,
- b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets,

l'AMM ne peut être délivrée qu'avec les réserves suivantes :

- a) le médicament en question ne doit pouvoir être fourni que sur prescription vétérinaire et, le cas échéant, son administration ne peut se faire que sous contrôle vétérinaire strict;
- b) la notice et toute information doivent attirer l'attention du médecin vétérinaire sur le fait que, sous certains aspects, les renseignements existants sur le médicament en question sont encore incomplets.



## 2. Uitvoering van de proeven

Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf opgestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

Voor het begin van elk onderzoek dient, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 58 tot en met 64 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG betreffende de etikettering van geneesmiddelen op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden « alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek » worden vermeld.

## HOOFDSTUK III

### GEGEVENS EN BESCHIEDEN

Evenals bij elk wetenschappelijk werk, moet het dossier over de werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp wordt gedefinieerd, vergezeld gaand van alle bruikbare literatuurgegevens.

Alle preklinische en klinische documentatie moet voldoende gegevens bevatten om een objectieve beoordeling mogelijk te maken. Alle onderzoeken en proeven, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de aanvrager, dienen te worden vermeld.

#### 1. Verslagen over preklinisch onderzoek

Waar mogelijk moeten gegevens worden overgelegd over de resultaten van :

- a) proeven waarmee de farmacologische werking is aangetoond;
- b) proeven waarmee het farmacologische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;
- c) proeven waarin de voornaamste farmacokinetische processen zijn aangetoond.

Indien zich tijdens de uitvoering van de proeven onverwachte effecten voordoen, dan dienen deze gedetailleerd te worden vermeld.

Bovendien moet met betrekking tot alle preklinische onderzoeken de volgende informatie worden verstrekt :

- a) een samenvatting;
- b) een gedetailleerd proefprotocol met vermelding van de methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;
- c) waar van toepassing, een statistische analyse van de resultaten;
- d) een objectieve discussie van de verkregen resultaten waarop conclusies betreffende de onschadelijkheid en werkzaamheid van het product zijn gebaseerd.

Gehele of gedeeltelijke weglating van deze gegevens moet worden verklaard.

## 2. Conduite des essais

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

Avant le début de l'essai, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

A moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58 à 64 de la directive 2001/82/CE s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention "pour essais cliniques vétérinaires uniquement" doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

## CHAPITRE III

### RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Comme dans tout travail scientifique, le dossier sur l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles.

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective de la demande. Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

#### 1. Fiches d'observations précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats :

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique;
- c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques.

Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

En outre, toutes les études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants :

- a) un résumé;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Si une partie ou l'ensemble de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

## 2.1. Verslagen over klinisch onderzoek

De onderzoekers dienen alle bijzonderheden te vermelden op afzonderlijke verslagbladen bij individuele behandeling en collectieve verslagbladen bij collectieve behandeling.

De volgende bijzonderheden dienen te worden vermeld :

*a)* naam, adres, functie en bevoegdheden van de met onderzoek belaste persoon;

*b)* plaats en datum van behandeling; naam en adres van de eigenaar van de dieren;

*c)* bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, met inbegrip van methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek, bijzonderheden over wijze en schema van toediening, de dosis, specificatie van de proefdieren, de soort, het ras of de stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

*d)* de fok en voedermethoden, met vermelding van de samenstelling van het voeder en de aard en hoeveelheid van eventuele toevoegingen in het voeder;

*e)* zo volledig mogelijke anamnese, het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

*f)* de diagnose en de manier waarop deze wordt gesteld;

*g)* symptomen en ernst van de ziekte, indien mogelijk volgens de conventionele criteria;

*h)* een exacte beschrijving van de bij het onderzoek toegepaste formulering;

*i)* de dosering van het geneesmiddel, de methode, wijze en frequentie van toediening en eventuele tijdens de toediening (duur van de injectie, enz.) getroffen voorzorgsmaatregelen;

*j)* de duur van de behandeling en de daaropvolgende observatieperiode;

*k)* alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die tijdens de onderzoeksperiode hetzij vóór of tegelijkertijd met het testproduct zijn toegediend en, in het laatste geval, bijzonderheden over waargenomen interacties;

*l)* alle resultaten van de klinische proeven (inclusief ongunstige of negatieve resultaten) met volledige vermelding van de klinische waarnemingen en de resultaten van de objectieve proeven inzake de werking (laboratoriumanalyses, fysiologische proeven) die voor beoordeling van de toepassing zijn vereist; de toegepaste technieken dienen te worden aangegeven en de significantie van eventuele variaties in de resultaten te worden verklaard (zoals variaties in methoden, tussen de diverse dieren of in de effecten van de medicatie); aantonen van de farmacodynamische werking in dieren is op zich niet voldoende om conclusies betreffende enig therapeutisch effect te rechtvaardigen;

*m)* alle bijzonderheden betreffende alle waargenomen secundaire effecten, schadelijk of onschadelijk, en alle als gevolg daarvan genomen maatregelen; het verband tussen oorzaak en gevolg dient, indien mogelijk, te worden onderzocht;

*n)* de uitwerking op het functioneren van de dieren (bij voorbeeld leg, melkproductie en voortplantingsfunctie);

*o)* effecten op de kwaliteit van voedingsmiddelen die van behandelende dieren worden verkregen, vooral wanneer het gaat om geneesmiddelen die bedoeld zijn om te worden gebruikt om de resultaten te verbeteren;

*p)* een conclusie over elk afzonderlijk geval of, in geval van collectieve behandeling, over elk collectief geval.

## 2.1. Fiches d'observations cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacun des expérimentateurs au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

*a)* nom, adresse, fonction et titres de l'expérimentateur responsable;

*b)* lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux;

*c)* description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais à l'aveugle, et précisant la voie d'administration, le plan des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai;

*d)* mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments;

*e)* anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente;

*f)* diagnostic et moyens mis en oeuvre pour l'établir;

*g)* symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc.);

*h)* identification précise de la préparation d'essai utilisée pour l'essai clinique;

*i)* posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc.);

*j)* durée du traitement et période d'observation subséquente;

*k)* toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et dans ce cas, sur les interactions constatées;

*l)* tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication); la mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique;

*m)* toutes informations sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible;

*n)* incidence sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité);

*o)* effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance;

*p)* conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

Weglating van gegevens betreffende één of meer van de punten *a)* tot en met *p)* moet worden gemotiveerd.

De voor het in de handel brengen van het geneesmiddel verantwoordelijke persoon dient alle noodzakelijke regelingen te treffen om zeker te stellen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het product worden bewaard.

## 2.2. Samenvatting en conclusies van klinische waarnemingen

Van elk klinisch onderzoek moeten de klinische waarnemingen worden samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van :

*a)* het aantal controledieren, het aantal individueel of collectief behandelde dieren, met verdeling naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;

*b)* het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

*c)* in geval van controledieren, of zij :

— geen behandeling hebben ondergaan;

— een placebo hebben gekregen;

— een ander vergund geneesmiddel met een bekende werking hebben gekregen;

— de onderzochte actieve substantie in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

*d)* de frequentie van waargenomen neveneffecten;

*e)* waarnemingen van de invloed op de prestatie (zoals leg, melkproductie, voortplantingsfunctie en voedselkwaliteit);

*f)* bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege de leeftijd, wijze van fokken of voederen waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

*g)* een statistische beoordeling van de resultaten, indien het onderzoekprogramma dit vereist.

Ten slotte dient de onderzoeker algemene conclusies te trekken uit de onderzoekresultaten, waarbij hij zijn mening geeft omtrent de onschadelijkheid van het geneesmiddel onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden, de therapeutische werking ervan en eventuele nuttige informatie met betrekking tot indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, waar van toepassing, eventueel waargenomen interacties met andere geneesmiddelen of voederadditieven evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische symptomen van overdosering.

In geval van vaste combinatieproducten dient de onderzoeker tevens conclusies te trekken omtrent de onschadelijkheid en werkzaamheid van het product in vergelijking met de afzonderlijke toediening van de desbetreffende actieve substanties.

## 3. Afsluitend deskundigenrapport

Het afsluitende deskundigenrapport moet een gedetailleerde kritische analyse bevatten van alle preklinische en klinische documentatie, met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop de aanvraag wordt ingediend, alsmede een gedetailleerd overzicht van de voorgelegde resultaten van het onderzoek en de proeven, alsmede een nauwkeurige literatuuropgave.

## TITEL II

### VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

Onverlet de specifieke vereisten vervat in de communautaire wetgeving inzake het controleren of de uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op immunologische geneesmiddelen.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés sous *a)* à *p)* font défaut, une justification doit être fournie.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins 5 ans après que le médicament n'est plus autorisé.

## 2.2. Résumé et conclusions des observations cliniques

Les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

*a)* le nombre de témoins, le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement avec la répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe;

*b)* le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que le motifs de cette interruption;

*c)* pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci :

— n'ont reçu aucun traitement;

— ont reçu un placebo;

— ont reçu un autre médicament autorisé à effet connu;

— ont reçu la substance active étudiée dans une formulation différente ou par une voie différente;

*d)* la fréquence des effets secondaires constatés;

*e)* observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments);

*f)* des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

*g)* une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais.

L'expérimentateur doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité dans les conditions d'utilisation envisagées, sur l'effet thérapeutique du médicament avec toutes les précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

Pour les associations médicamenteuses spécialisées, l'expérimentateur doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des substances actives en cause.

## 3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

## TITRE II

### EXIGENCES CONCERNANT LES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication des maladies des animaux, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments immunologiques.



## DEEL 5

## SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

## A. ADMINISTRATIEVE GEGEVENS

Van het immunologisch geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, moeten de naam en de namen van de actieve substanties worden vermeld, alsmede de sterkte en de farmaceutische vorm ervan, de wijze en route van toediening en een beschrijving van de uiteindelijke vorm voor aanbidding voor de verkoop.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede de naam en het adres van de fabrikant en de locaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindproduct en de fabrikant(en) van de actieve substantie of de actieve substanties) alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de invoerder.

De aanvrager dient het aantal en de titels van de leden van de documentatie te vermelden die ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel tevens worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën van een document te worden gevoegd, waaruit blijkt dat de fabrikant vergunning is verleend voor het vervaardigen van immunologische geneesmiddelen, zoals gedefinieerd in artikel 44 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG of voorzien in dit besluit (met een korte beschrijving van de productielocatie). Bovendien moet een lijst van op de productielocatie gebruikte organismen worden verstrekt.

De aanvrager dient een lijst met de namen van landen waar vergunning is verleend, over te leggen, alsmede kopieën van alle SKP's, overeenkomstig artikel 14 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82, zoals deze door de Lidstaten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

## B. SKP

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 146 van dit besluit een SKP over te leggen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager één of meer monsters of modellen van de verpakking waarin het immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik voor verkoop wordt aangeboden, alsmede een eventueel vereiste bijsluiters.

## C. DESKUNDIGENRAPPORTEN

Overeenkomstig artikel 146 van dit besluit moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over alle aspecten van de documentatie.

Elk rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de verschillende proeven en/of onderzoeken die overeenkomstig dit besluit zijn uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. De deskundige dient mede te delen of er naar zijn mening voldoende garantie bestaat met betrekking tot de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het desbetreffende product. Een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

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

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

## CINQUIEME PARTIE

## RESUME DU DOSSIER

## A. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE ADMINISTRATIF

Le médicament immunologique qui fait l'objet de la demande doit être identifié par son nom et par le nom des substances actives, ainsi que par son dosage et sa forme pharmaceutique, la méthode et la voie d'administration et une description de la présentation finale du produit pour la vente.

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être mentionnés ainsi que le nom et l'adresse des fabricants et des locaux où ont lieu les différentes étapes de la fabrication (y compris le fabricant du produit fini et le ou les fabricants du ou des substances actives), et, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur doit préciser le nombre et les titres des volumes de documentation fournis à l'appui de la demande et mentionner, le cas échéant, la nature des échantillons fournis.

Il convient de joindre en annexe aux renseignements administratifs un document montrant que le fabricant est autorisé à produire des médicaments immunologiques, conformément à l'article 44 de la directive 2001/82/CE susmentionnée ou au présent arrêté (accompagné d'une brève description des locaux où a lieu la production). Il faut, en outre, fournir la liste des organismes manipulés sur les lieux de production.

Le demandeur doit également soumettre une liste des pays dans lesquels une autorisation a été accordée ainsi qu'une copie de tous les RCP, conformément à l'article 14 de la directive 2001/82/CE susmentionnée reconnus par les Etats membres, et enfin une liste des pays dans lesquels une demande a été déposée.

## B. RCP

Le demandeur doit présenter un RCP, conformément à l'article 146 du présent arrêté.

Il incombe, en outre, au demandeur de fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de la présentation pour la vente du médicament immunologique accompagnés, s'il y a lieu, de la notice pour le public.

## C. RAPPORTS D'EXPERTS

Conformément à l'article 146 du présent arrêté, il convient de fournir des rapports d'experts sur tous les aspects de la documentation.

Chaque rapport d'expert doit consister en une appréciation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit mettre en évidence toutes les données utiles pour l'évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament en question sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes seront résumées en annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Le rapport d'expert et les résumés doivent comporter des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation principale.

Tout rapport d'expert doit être préparé par une personne ayant les qualifications et l'expérience appropriées. Il doit porter la signature de l'expert et l'indication de la date à laquelle il a été établi. Il convient d'y joindre de brèves informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'expert. Les relations professionnelles de l'expert avec le demandeur doivent être précisées.

## DEEL 6

**ANALYTISCH (FYSISCH-CHEMISCH, BIOLOGISCH OF MICROBIOLOGISCH) ONDERZOEK VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN**

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschap op dat tijdstip en dienen te zijn gevalideerd; resultaten van het validatie-onderzoek moeten worden vermeld.

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

**A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN**

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag voor een VHB moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de volgende voorschriften te worden overgelegd.

**1. Kwalitatieve samenstelling**

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

- de actieve substantie of de actieve substanties,
- de bestanddelen van de hulpstoffen,
- het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markeerstoffen, enz.;
- de bestanddelen van de aan dieren toegediende farmaceutische vorm van het geneesmiddel.

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

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische geneesmiddelen worden, onverminderd de overige bepalingen bedoeld in artikel 146 van dit besluit, verstaan :

- voor producten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in een andere goedgekeurde farmacopee : de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;
- voor andere producten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; producten zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige details;
- voor kleurstoffen : het « E-nummer », zoals dat aan deze stoffen is toegekend in het bovenvermeld koninklijk besluit van 9 oktober 1996.

## SIXIEME PARTIE

**ESSAIS ANALYTIQUES (PHYSICO-CHEMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES) DES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES**

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

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

**A. COMPOSITIONS QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

**1. Composition qualitative**

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

- du ou des substances actives,
- des constituants des adjuvants,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et la quantité mise en oeuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs du goût, aromatisants, marqueurs, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

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

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants du médicament immunologique, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 146 du présent arrêté :

- pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou, à défaut, à une autre pharmacopée approuvée, la dénomination principale retenue par la monographie concernée, obligatoire pour toutes les substances de ce type, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte sont désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté par l'arrêté royal du 9 octobre 1996 susmentionné.

### 3. Kwantitatieve samenstelling

Ter aanduiding van de « kwantitatieve samenstelling » van de actieve substanties van een immunologisch geneesmiddel dient, waar mogelijk, te worden aangegeven het aantal organismen, het specifieke proteïnegehalte, de massa, het aantal IE of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat het hulpmiddel en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in rubriek B hieronder gegeven bijzonderheden.

Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, moet deze worden gebruikt.

De eenheden van biologische activiteit waarover geen gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn, moeten zodanig worden uitgedrukt dat zij ondubbelzinnige gegevens verstrekken over de werkzaamheid van de bestanddelen, bijvoorbeeld door vermelding van het immunologisch effect waarop de methode van doseringsbepaling is gebaseerd.

### 4. Farmaceutisch onderzoek

Met betrekking tot de samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd. De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen moet worden aangetoond.

### B. BESCHRIJVING VAN DE FABRICAGEWIJZE VAN HET EIND-PRODUCT

In de krachtens artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB gevoegde beschrijving van de fabricagewijze moet een afdoende beschrijving worden gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet ten minste bevatten :

- de verschillende fabricagefasen (waaronder de zuiveringsprocedures), zodat de reproduceerbaarheid van het fabricageproces en het risico van nadelige gevolgen voor het eindproduct, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;

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

- vermelding van stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;

- bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen;

- een verklaring over de productiefase waarin monsters worden genomen met het oog op procesbewaking.

### C. PRODUCTIE EN CONTROLE VAN DE GRONDSTOFFEN

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder « grondstoffen » verstaan : alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische geneesmiddel. Kweekmedia gebruikt voor de productie van de actieve substantie worden beschouwd als één enkele grondstof.

Wanneer een :

- actieve substantie die niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee,

of een

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

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

### 3. Composition quantitative

Pour donner la « composition quantitative » des substances actives du médicament immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéine spécifique, le nombre d'unités internationales (UI) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque substance active et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant au paragraphe B ci-après.

Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

### 4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué. Cette explication doit être justifiée par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

### B. DESCRIPTION DU MODE DE PREPARATION DU PRODUIT FINI

La description du mode de préparation jointe à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques ou effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique;

- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini;

- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication;

- une description détaillée de la réalisation du mélange, avec indication quantitative de tous les produits utilisés;

- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

### C. PRODUCTION ET CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières » tous les composants utilisés dans la production du médicament immunologique. Les milieux de culture utilisés pour la production de la substance active sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas :

- d'une substance active qui n'est pas décrite dans la Pharmacopée européenne ni dans une autre pharmacopée approuvée,

ou

- d'une substance active décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans une autre pharmacopée approuvée lorsqu'elle est produite selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lesquels les monographies ne permettent pas un contrôle adéquat de la qualité,

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



De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, moeten de resultaten van de proeven omvatten die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt en moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden overgelegd.

### 1. In farmacopees opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee en bij gebreke, deze van een andere goedgekeurde farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende producten.

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

Verwijzing naar farmacopees van derde landen kan worden toegestaan in gevallen waarin de stof noch in de Europese farmacopee, noch in een andere goedgekeurde farmacopee is beschreven. In dit geval moet de monografie worden overgelegd, indien nodig vergezeld van een vertaling, waarvoor de aanvrager verantwoordelijk is.

Kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van bovenvermeld koninklijk besluit van 9 oktober 1996.

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

Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese farmacopee of in een andere goedgekeurde farmacopee onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het product te waarborgen, kan de Minister of zijn afgevaardigde van de voor het in de handel brengen van het product verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

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

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in een andere goedgekeurde farmacopee wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie, en, indien van toepassing, een vertaling. Voor actieve substanties moet de mogelijkheid van adequate controle van de kwaliteit ervan via de monografie worden aangetoond.

### 2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

#### 2.1. Grondstoffen van biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie. Waar mogelijk dient de vaccinproductie op een zaailot systeem en op bekende celbanken te zijn gebaseerd. Voor de productie van immunologische geneesmiddelen bestaande uit sera, moeten de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de productiedieren worden aangegeven; er dienen gespecificeerde « pools » uitgangsstoffen te worden gebruikt.

De herkomst en bewerking van grondstoffen dienen te worden beschreven en gedocumenteerd. Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen moet deze informatie bepaalde bijzonderheden bevatten, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressie-vector (naam, herkomst, functie van het replicon, « promotor-enhancer » en andere regulerende elementen), controle van de effectief ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotide sequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, aantal kopieën en genetische stabiliteit.

Entmaterialen, waarbij inbegrepen celbanken en onbewerkt serum voor antiserumproductie, moeten worden beproefd op identiteit en vreemde stoffen.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Ces renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

### 1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la Pharmacopée européenne et à défaut, celles d'une autre pharmacopée approuvée s'imposent pour tous les produits y figurant.

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

La référence à l'une des pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne ni dans une autre pharmacopée approuvée. Dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de l'arrêté royal du 9 octobre 1996 susmentionné.

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

Au cas où une spécification, ou d'autres dispositions, d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou d'une autre pharmacopée approuvée ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le Ministre ou son délégué peut exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

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

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans une autre pharmacopée approuvée, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction. Pour les substances actives, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

### 2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

#### 2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie. La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de lignées cellulaires établies. Pour la production de médicaments immunologiques consistant en sérums, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués; il faut utiliser des mélanges définis de matières premières.

L'origine et l'historique des matières premières doivent être indiqués et documentés. Pour les matières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression {nom, origine, fonction du réplicon, régulateur(s) du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation}, le contrôle de la séquence d'ADN ou d'ARN réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et des gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

Le matériel souche, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents incidents doivent être recherchées.

Er dienen gegevens te worden verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het productieproces worden gebruikt. De te verstrekken gegevens moeten omvatten :

- bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen;
- bijzonderheden over verwerking, zuivering en inactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validering van deze proces en « in proces »-controles;
- bijzonderheden over op elke batch van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

Wanneer de aanwezigheid van vreemde stoffen ontdekt of vermoed wordt, moet het desbetreffende materiaal worden afgedankt of mag slechts in zeer uitzonderlijke gevallen worden gebruikt wanneer eliminatie en/of inactivering van de vreemde stoffen bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of inactivering van deze vreemde stoffen dient te worden aangetoond.

Waar celbanken worden gebruikt, moet blijken dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.

Bij levende verzwakte vaccins moet bewijs van de stabiliteit van de attenuering van het ent materiaal worden geleverd.

Wanneer zulks geëist wordt, moeten monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoekprocedures gebruikte reagentia worden verstrekt, zodat de Minister of zijn afgevaardigde controleonderzoek kan laten uitvoeren.

## 2.2. Grondstoffen van niet-biologische herkomst

De beschrijving dient te worden gegeven in de vorm van een monografie over de volgende onderwerpen :

- de naam van de grondstof die aan de vereisten overeenkomstig rubriek 1, punt 2, voldoet, moet met de eventuele handels of wetenschappelijke synoniemen worden aangevuld;
- de beschrijving van de grondstof in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese farmacopee;
- de functie van de grondstof;
- analysemethoden;
- een beschrijving van de zuiverheid in verhouding tot het totale aantal voorspelbare onzuiverheden, in het bijzonder die welke een schadelijk effect kunnen hebben en, indien nodig, die welke, gezien de combinatie van stoffen waarop de aanvraag betrekking heeft, een nadelige invloed op de stabiliteit van het geneesmiddel kunnen hebben of de resultaten van de analyse ongunstig kunnen beïnvloeden. Er dient een korte beschrijving te worden gegeven van de proeven ter bepaling van de zuiverheid van elke batch van de grondstof;
- eventuele voorzorgsmaatregelen die tijdens de bewaring van de grondstoffen moeten worden genomen, en indien nodig, de bewaartijd.

C bis. Specifieke maatregelen ter voorkoming van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathiën.

De aanvrager moet aantonen dat het geneesmiddel wordt vervaardigd met inachtneming van de richtsnoeren om het risico op de overdracht van de dierlijke spongiforme encefalopathiën via geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en de aanpassingen daarvan, die door de Europese Commissie worden gepubliceerd in deel 7 van de NTA.

## D. CONTROLES TIJDENS DE VERVAARDIGING

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op tussenproducten zodat men zich van de consistentie van het productieproces en het eindproduct kan vergewissen.

2. Bij geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins dient de inactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus direct na het inactiverings- of detoxificatie- proces te worden onderzocht.

Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication. Ces renseignements doivent comporter :

- une description détaillée de l'origine des matières premières;
- une description détaillée de tout traitement appliqué, purification et inactivation accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de fabrication;
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

Si la présence d'agents incidents est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être écarté ou n'être utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination et/ou l'inactivation des agents contaminants.

Si des banques de cellules sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la souche.

Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, le cas échéant, être fournis au Ministre ou à son délégué pour permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

## 2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions rubrique 1, point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques;
- la description de la matière première conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne;
- la fonction de la matière première;
- les méthodes d'identification;
- les essais de pureté décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques : une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée,
- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation.

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales.

Le demandeur doit démontrer que le médicament est fabriqué conformément aux notes explicatives concernant la réduction du risque de transmission des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments vétérinaires, et leurs révisions, qui sont publiées par la Commission européenne dans le volume 7 de la NTA.

## D. CONTROLES AU COURS DE LA PRODUCTION

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de l'uniformité de la fabrication et du produit final.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

## E. CONTROLE OP HET EINDPRODUCT

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct. Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoekprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een andere goedgekeurde farmacopee worden toegepast, dan dient het bewijs te worden geleverd dat het eindproduct, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm voldoet. In de aanvraag voor de VHB, dient te worden vermeld welke onderzoeken op representatieve monsters van elke batch van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke batch worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Tijdslimieten voor vrijgave moeten worden vermeld.

### 1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct, ook al zijn deze tijdens het fabricageproces uitgevoerd.

Deze controles moeten, indien van toepassing, betrekking hebben op de bepaling van het gemiddelde gewicht en maximale spreiding, op mechanische, fysische, chemische of microbiologische proeven, fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moet door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke aanvaardbaarheids grenzen worden opgesteld.

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de actieve substantie of de actieve substanties

Voor alle proeven moet een voldoende gedetailleerde beschrijving van de analysetechniek voor het eindproduct worden gegeven, zodat deze gemakkelijk kan worden gereproduceerd. De bepaling van de biologische werkzaamheid van de actieve substantie of de actieve substanties moet op een representatief monster uit de productiebatch of op een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden worden uitgevoerd.

Indien nodig, dient tevens een specifieke analysemethode te worden uitgevoerd.

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

### 3. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

Voor zover er onderzoekprocedures beschikbaar zijn, dienen de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het eindproduct te worden gecontroleerd.

### 4. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt

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

Via de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of deze stoffen zijn toegestaan krachtens bovenvermeld koninklijk besluit van 9 oktober 1996.

Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen; bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van het excipiënt die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht.

## E. CONTROLES DU PRODUIT FINI

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini. Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent dans la Pharmacopée européenne ni, à défaut, dans une autre pharmacopée approuvée, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies. La demande d'AMM doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini. La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

### 1. Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit doivent figurer parmi les essais du produit fini, même s'ils ont été effectués en cours de fabrication.

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, l'indice de réfraction, etc. Pour chacune de ces caractéristiques, des spécifications avec l'intervalle de confiance approprié doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

### 2. Identification et dosage du ou des substances actives

Dans tous les cas, les méthodes d'analyses du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour être facilement reproductibles. Le dosage de l'activité biologique du ou des substances actives est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

A chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit également être effectué.

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des substances actives, très nombreux ou en très faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini, à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant de faire vérifier la conformité à sa formule du médicament immunologique commercialisé.

### 3. Identification et dosage des adjuvants

Pour autant que l'on dispose de méthodes d'analyse, la quantité, la nature et les constituants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés.

### 4. Identification et dosage des constituants de l'excipiënt

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent, au moins, faire l'objet d'une identification.

La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste annexée à l'arrêté royal du 9 octobre 1996 susmentionné.

Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et supérieur; tout autre constituant de l'excipiënt susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.



**5. Proeven betreffende onschadelijkheid**

Los van de krachtens deel 7 van deze bijlage overgelegde resultaten van de proeven, moeten gegevens over de onschadelijkheidsproeven worden overgelegd. Deze proeven dienen bij voorkeur een overdose-ringonderzoek te betreffen, dat dient te worden uitgevoerd bij minstens één van de meest gevoelige soorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is, ten minste volgens de aanbevolen manier van toediening die het grootste risico met zich brengt.

**6. Steriliteit en zuiverheidsproef**

Er dienen afdoende proeven te worden genomen om de afwezigheid van besmetting door vreemd materiaal of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische geneesmiddelen en de fabricagewijze en – omstandigheden.

**7. Inactivering**

Waar van toepassing, dient op het product in de definitieve recipiënt een proef ter controle van de inactivering te worden genomen.

**8. Vochtresiduen**

Elke batch droog gevoren product dient op vochtresiduen te worden gecontroleerd.

**9. Consistentie van elke batch**

Ten einde te waarborgen dat de werkzaamheid van het product van elke batch reproduceerbaar is en de overeenstemming met de specificaties aan te tonen, dienen in vitro of in vivo potentieproeven, met inbegrip van, indien beschikbaar, geschikte referentiestoffen, te worden uitgevoerd op elke totale hoeveelheid of elke batch van het eindproduct, met inachtneming van de juiste betrouwbaarheidsgrenzen; in bijzondere gevallen kunnen potentieproeven in een zo laat mogelijke tussenfase van het productieproces worden uitgevoerd.

**F. HOUDBAARHEIDPROEVEN**

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag om een VHB moeten worden gevoegd, moeten overeenkomstig de volgende voorschriften worden verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd ter bepaling van de door de aanvrager aanbevolen houdbaarheidstermijn. Deze proeven dienen de werkelijke tijdsduur te omvatten en moeten worden uitgevoerd op een voldoende aantal batches die overeenkomstig het beschreven vervaardigingsproces zijn geproduceerd, alsmede op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde producten; deze proeven omvatten biologische en fysisch-chemische tests.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagomstandigheden is bepaald.

In geval van in voeder toegediende producten moeten voor zover nodig gegevens worden verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het product in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

Wanneer het eindproduct alvorens te worden toegediend, moet worden gereconstitueerd, dienen gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde product te worden verstrekt. Gegevens ter staving van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde product moeten worden overgelegd.

**5. Essais d'innocuité**

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'AMM, conformément à la septième partie de la présente annexe, des contrôles d'innocuité doivent figurer au dossier. Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

**6. Essais de stérilité et de pureté**

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents incidents ou d'autres produits doivent être pratiqués selon la nature du médicament immunologique, la méthode et les conditions de préparation.

**7. Inactivation**

L'inactivation doit, dans la mesure du possible, être vérifiée dans le récipient final du produit.

**8. Humidité résiduelle**

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

**9. Constance entre les lots**

La reproductibilité d'un lot à l'autre de l'efficacité du produit et de sa conformité aux spécifications doit être garantie par des contrôles de la teneur en substance active pratiqués, soit sur le produit final en vrac, soit sur chaque lot de produit fini, à l'aide de méthodes in vitro ou in vivo, comportant si possible des produits de référence appropriés, avec un intervalle de confiance adéquat; dans certains cas exceptionnels, ces contrôles peuvent avoir lieu à une étape intermédiaire, la plus tardive possible, du procédé de fabrication.

**F. ESSAIS DE STABILITE**

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM en vertu de l'article 146 du présent arrêté sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée. Ces recherches doivent toujours être des études en temps réel; elles doivent, en outre, porter sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les récipients finals; ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique.

Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans toutes les conditions de conservation proposées.

Dans le cas de produits administrés dans des aliments, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de validité du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé. Il convient de présenter des données à l'appui de la durée de validité proposée pour le produit reconstitué.

**DEEL 7****VEILIGHEIDSONDERZOEK****A. INLEIDING**

1. Het veiligheidsonderzoek moet de mogelijke risico's van het immunologische geneesmiddel aantonen, die zich onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden bij dieren kunnen voordoen; deze risico's dienen in relatie tot de mogelijke voordelen van het product te worden beoordeeld.

Wanneer immunologische geneesmiddelen uit levende organismen bestaan, in het bijzonder die welke door gevaccineerde dieren kunnen worden uitgescheiden, dan dient het mogelijke risico voor niet-gevaccineerde dieren van dezelfde of eventueel een andere aan dit risico blootgestelde soort, te worden beoordeeld.

2. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag voor een VHB moeten worden gevoegd, dienen te worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de onderstaande rubriek B.

3. De laboratoriumproeven worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijk zoals neergelegd in het bovenvermeld koninklijk besluit van 6 maart 2002.

**B. ALGEMENE EISEN**

1. Het veiligheidsonderzoek dient te worden uitgevoerd op de doeldiersoort.

2. De toe te passen dosis moet gelijk zijn aan de hoeveelheid product die voor gebruik is aanbevolen en de maximale titel of potentie hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.

3. De voor het veiligheidsonderzoek gebruikte monsters dienen te worden genomen van een batch of batches die overeenkomstig het in de aanvraag voor een VHB beschreven fabricageproces is (zijn) vervaardigd.

**C. LABORATORIUMONDERZOEK****1. Onschadelijkheid bij toediening van één dosis**

Het immunologische geneesmiddel moet in de aanbevolen dosis en op elke aanbevolen wijze van toediening worden toegediend aan elke soort en categorie dieren waarvoor het bestemd is, met inbegrip van dieren die de minimumleeftijd voor toediening hebben. De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Eventueel dient het onderzoek ook een post mortem macroscopisch en microscopisch onderzoek van de injectieplaats te omvatten. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht tot het tijdstip waarop geen reactie meer kan worden verwacht, doch in alle gevallen dienen observatie en onderzoek perioden van ten minste 14 dagen na toediening te worden aangehouden.

**2. Onschadelijkheid bij één toediening van een overdosis**

Een overdosis van het immunologische geneesmiddel moet op elke aanbevolen wijze van toediening worden toegediend aan de meest gevoelige categorieën doeldieren. De dieren moeten worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische of lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

De dieren moeten gedurende ten minste 14 dagen na toediening worden geobserveerd en onderzocht.

**3. Onschadelijkheid bij herhaalde toediening van één dosis**

Herhaalde toediening van één dosis kan nodig zijn om eventuele bijwerkingen bij deze toediening aan het licht te brengen. Dit onderzoek moet worden uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, waarbij de aanbevolen wijze van toediening wordt toegepast.

De dieren moeten gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening worden geobserveerd en onderzocht op tekens van systemische en lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd.

**SEPTIEME PARTIE****ESSAIS D'INNOCUITE****A. INTRODUCTION**

1. Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques éventuels associés au médicament immunologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal; ces risques doivent être appréciés par rapport aux avantages potentiels du médicament.

Pour les médicaments immunologiques constitués d'organismes vivants, notamment d'organismes transmissibles par les animaux vaccinés, il y a lieu d'apprécier le risque éventuel auquel sont exposés les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée à l'organisme en question.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux prescriptions du paragraphe B ci-après.

3. Les essais de laboratoire doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par l'arrêté royal du 6 mars 2002 susmentionné.

**B. PRESCRIPTIONS GENERALES**

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.

2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.

3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'AMM.

**C. ESSAIS DE LABORATOIRE****1. Innocuité de l'administration d'une dose**

Le médicament immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à toutes les espèces et catégories auxquelles il est destiné. Les animaux doivent être placés en observation et les signes de réaction locale ou systémique recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examen devant toutefois durer 14 jours, au moins, après l'administration.

**2. Innocuité de l'administration d'une surdose**

Une surdose de médicament immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces de destination les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances.

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant les 14 jours suivant l'administration au moins.

**3. Innocuité de l'administration répétée d'une dose**

L'administration répétée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée.

Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant 14 jours au moins après la dernière administration. D'autres critères objectifs, comme la température rectale et la mesure de performances, doivent être consignés.

#### 4. Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie dient te worden overwogen wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het product is verkregen, een risicofactor kan vormen. De voortplantingsfunctie van mannelijke, alsmede niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren moet worden onderzocht na toediening van de aanbevolen dosis op elke aanbevolen wijze van toediening. Bovendien moeten zowel de schadelijke effecten op de nakomelingen als de teratogene en abortieve werking worden onderzocht.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het bij punt 1 beschreven veiligheidsonderzoek.

#### 5. Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische geneesmiddel de immuun respons van het gevaccineerde dier of de nakomelingen ervan nadelig kan beïnvloeden, dient er passend onderzoek naar de immunologische functies te worden uitgevoerd.

#### 6. Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

##### 6.1. Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde dieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, dient te worden onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot verspreiding leidt. Bovendien kan het nodig zijn een onderzoek naar verspreiding te doen bij soorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en welke zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn.

##### 6.2. Verspreiding in het gevaccineerde dier

Faeces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus, alsmede andere afscheidingsproducten moeten op de aanwezigheid van het organisme worden gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht dient te worden besteed aan de voorkeursplaatsen voor voortplanting van de organismen. In geval van voor voedselproductiedieren bestemde levende vaccins ter bestrijding van bekende zoönotische ziekten, dient dit onderzoek te worden verricht.

##### 6.3. Terugkeer naar virulentie van verzwakte vaccins

Terugkeer naar virulentie dient te worden onderzocht op het minst verzwakte materiaal van het productieproces tussen de oorspronkelijke entstof en het eindproduct. De eerste vaccinatie dient te worden uitgevoerd via de aanbevolen wijze van toediening die het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt. Er dienen ten minste vijf achtereenvolgende passages door dieren van de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Wanneer dit technisch niet mogelijk is omdat het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, dienen er zoveel mogelijk passages in de soort waarvoor het geneesmiddel bestemd is, plaats te vinden. Zonodig kan in vitro voortplanting van het organisme tussen de in vivo passages plaatsvinden. De passages dienen te worden gerealiseerd via de wijze van toediening welke het meest waarschijnlijk tot terugkeer naar virulentie leidt.

##### 6.4. Biologische eigenschappen van het vaccinstam

Andere proeven kunnen nodig zijn om de intrinsieke biologische eigenschappen van de vaccinstam (bij voorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

##### 6.5. Recombinatie of genoom herschikking van stammen

Mogelijke recombinitie of genoom herschikking met veld of andere stammen dient te worden besproken.

#### 7. Onderzoek van residuen

Bij immunologische geneesmiddelen zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken. Waar echter hulpstoffen en/of conserveermiddelen worden gebruikt bij de vervaardiging van immunologische geneesmiddelen, dient aandacht te worden geschonken aan de mogelijkheid dat er residuen in de voedingsmiddelen achterblijven. Indien nodig moet de uitwerking van zulke residuen worden onderzocht. Bovendien kan, in geval van levende vaccins ter bestrijding van zoönotische ziekten, behalve het bij punt 6.2. beschreven onderzoek, ook bepaling van residuen op de plaats van injectie nodig zijn.

Er dient een voorstel met betrekking tot de wachttijd te worden overgelegd, waarvan de geschiktheid met inachtneming van onderzoek naar residuen dat eventueel reeds is verricht, moet worden besproken.

#### 8. Interacties

Alle bekende interacties met andere producten moeten worden vermeld.

#### 4. Etude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut présenter un facteur de risque. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descendance ainsi que les effets tératogènes et abortifs.

Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1 ci-dessus.

#### 5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament immunologique en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

#### 6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

##### 6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

La diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à un vaccin vivant.

##### 6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé comme vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait ainsi que dans les sécrétions nasales, entre autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les endroits dans lesquels s'effectue préférentiellement la répllication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux d'élevage contre des maladies zoonotiques bien établies.

##### 6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués

La réversion vers la virulence doit être étudiée sur un matériel provenant du passage entre la semence souche et le produit final au niveau duquel l'organisme est le plus faiblement atténué. La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins 5 passages sur des animaux de l'espèce de destination et, si une déficience au niveau de la répllication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, une propagation in vitro de l'organisme peut être effectuée entre deux passages in vivo. Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

##### 6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche utilisée comme vaccin (par exemple le neurotropisme).

##### 6.5. Recombinaison ou réarrangement génomique des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement génomique avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

#### 7. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments immunologiques. Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés. De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des maladies zoonotiques, il faut, en plus des études décrites au point 6.2. ci-dessus, déterminer les résidus à l'endroit de l'injection.

Un délai d'attente doit être proposé, dont le bien-fondé doit être apprécié en relation avec toutes les études effectuées sur les résidus.

#### 8. Interactions

Toute interaction connue avec d'autres produits doit être indiquée.



**D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK**

De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.

**E. ECOTOXICITEIT**

Het doel van het onderzoek naar de ecotoxiciteit van immunologische geneesmiddelen is de eventuele schadelijke gevolgen te kunnen beoordelen die het gebruik van het product voor het milieu kan hebben en eventueel noodzakelijke voorzorgsmaatregelen ter beperking van deze risico's te kunnen specificeren.

Beoordeling van de ecotoxiciteit is verplicht bij elke aanvraag voor een VHB van een immunologisch geneesmiddel met uitzondering van aanvragen die worden ingediend overeenkomstig artikel 6bis, § 8, van de wet op de geneesmiddelen.

De beoordeling omvat normaliter twee fasen.

De eerste fase dient steeds te worden uitgevoerd : de onderzoeker beoordeelt de mate van eventuele blootstelling van het milieu aan het product, de actieve substanties of relevante metabolieten, waarbij rekening wordt gehouden met :

- de soort waarvoor het bestemd is en het voorgestelde gebruikspatroon (bij voorbeeld massale of individuele toediening),
- de wijze van toediening, in het bijzonder de vermoedelijke omvang waarin het product rechtstreeks in het milieu terecht komt,
- de mogelijke uitscheiding van het product, de actieve substanties of relevante metabolieten in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze stoffen,
- het opruimen van ongebruikte of afvalproducten.

Wanneer de conclusies over de eerste fase op mogelijke blootstelling van het milieu aan het product duiden, dan dient de aanvrager over te gaan tot de tweede fase en de mogelijke ecotoxiciteit van het product te beoordelen. Hierbij beziet hij de mate en de duur van blootstelling van het milieu aan het product en de beschikbare gegevens over de fysisch/chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de stof die tijdens de uitvoering van de andere volgens dit besluit vereiste proeven en onderzoeken zijn verkregen. Waar nodig dient verder onderzoek naar de uitwerking van het product op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is) te worden verricht.

Dit verdere onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig de methodes voorzien in bijlage V van het koninklijk besluit van 24 mei 1982 houdende reglementering van het in de handel brengen van stoffen die gevaarlijk kunnen zijn voor de mens of voor zijn leefmilieu, of, indien deze methodes voor het testen van een eindpunt niet voldoen, overeenkomstig de internationaal erkende voorschriften, op het betreffende immunologische geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik en/of, indien van toepassing, op zijn actieve substanties en/of op de uitgescheiden metabolieten. Het aantal en de soort proeven alsmede de criteria voor de beoordeling ervan worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

**DEEL 8****ONDERZOEK NAAR WERKZAAMHEID****A. INLEIDING**

1. Het doel van de in dit deel beschreven onderzoek is de werkzaamheid van het immunologische geneesmiddel aan te tonen of te bevestigen. Alle beweringen van de aanvrager met betrekking tot de eigenschappen, de werking en het gebruik van het product dienen volledig te worden gestaafd door de resultaten van specifiek in de aanvraag voor een VHB vermeld onderzoek.

2. Alle gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 146 van dit besluit bij de aanvraag voor een VHB moeten worden gevoegd, dienen overeenkomstig de hieronder vermelde voorschriften te worden overgelegd.

**D. ETUDES SUR LE TERRAIN**

Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain doivent être présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

**E. ECOTOXICITE**

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament immunologique a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'AMM relative à un médicament immunologique autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 6bis, § 8, de la loi sur les médicaments.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas. L'expérimentateur doit estimer l'étendue éventuelle de l'exposition à l'environnement du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple traitement collectif ou individuel des animaux),
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes,
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites appropriés, dans l'environnement par les animaux traités; de leur persistance dans ces excréments,
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Si les conclusions de la première étape font apparaître une exposition éventuelle de l'environnement au produit, le demandeur doit procéder à la seconde étape au cours de laquelle il évalue l'écotoxicité éventuelle du produit. Il doit à cet effet étudier l'étendue et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et les renseignements relatifs à ses propriétés physiques/chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté. A chaque fois que cela est nécessaire, des recherches complémentaires doivent être effectuées sur l'impact du produit (sol, eau, air, systèmes aquatiques, organismes auxquels le médicament n'est pas destiné).

Ces recherches complémentaires portant, selon les cas, sur le médicament immunologique et/ou les substances actives et/ou les métabolismes excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de l'arrêté royal du 24 mai 1982 réglementant la mise sur le marché de substances pouvant être dangereuses pour l'homme ou son environnement, ou, lorsqu'une finalité n'est pas couverte adéquatement, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelle internationale. Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

**HUITIEME PARTIE****ESSAIS D'EFFICACITE****A. INTRODUCTION**

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament immunologique. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'AMM.

2. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM, en vertu de l'article 146 du présent arrêté, sont présentés conformément aux dispositions suivantes.

3. Alle klinische diergeneeskundige proeven moeten worden uitgevoerd overeenkomstig een weloverwogen gedetailleerd voorschrift dat voor het begin van de proeven schriftelijk moet worden vastgelegd. Het toezicht op het welzijn van de proefdieren valt onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts; bij het uitwerken van alle voorschriften inzake proeven en gedurende de volledige uitvoering van de proef dient hiermede volledig rekening te worden gehouden.

Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de klinische proeven zijn vooraf gestelde systematische schriftelijke procedures vereist.

4. Voor het begin van elk onderzoek dienen, nadat deze is geïnformeerd, toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren te worden verkregen en vastgelegd. De eigenaar van de dieren dient in het bijzonder schriftelijk te worden ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere beschikbaarstelling van de behandelde dieren en het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen. Een door de eigenaar van de dieren medeondertekende en gedateerde kopie van deze mededeling moet bij de documentatie over de proeven worden gevoegd.

5. Tenzij de proef als een blind onderzoek wordt uitgevoerd, zijn de bepalingen van de artikelen 58 tot en met 64 van bovenvermelde Richtlijn 2001/82/EG op dezelfde wijze van toepassing op de etikettering van formuleringen voor gebruik bij diergeneeskundige klinische proeven. In alle gevallen moeten op het etiket duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar de woorden « alleen voor diergeneeskundig klinisch onderzoek » worden vermeld.

#### B. ALGEMENE EISEN

1. De keuze van de vaccinstammen dient te worden gemotiveerd op basis van epizoologische gegevens.

2. De in het laboratorium uitgevoerde onderzoeken op werkzaamheid dienen gecontroleerd te zijn, waarbij tevens niet-behandelde controledieren moeten worden onderzocht.

In het algemeen dient dit onderzoek te worden ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerd onderzoek, waarbij tevens niet-behandelde controledieren zijn inbegrepen.

Alle onderzoeken dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat deze bij op verzoek van de Minister of zijn afgevaardigde uitgevoerde controleonderzoeken reproduceerbaar zijn. De onderzoeker moet de wetenschappelijke waarde van alle desbetreffende methoden aantonen. Alle resultaten dienen in een zo nauwkeurig mogelijke vorm te worden overgelegd.

Alle, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die zijn verkregen, moeten worden vermeld.

3. De werkzaamheid van een immunologisch geneesmiddel moet voor elke categorie van elke soort dieren waarvoor vaccinatie is aanbevolen, worden aangetoond via elke aanbevolen wijze van toediening en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningschema. De invloed van passief verkregen en van de moeder meegekregen antilichamen op de werkzaamheid van een vaccin dient op afdoende wijze te worden beoordeeld. Elke bewering met betrekking tot het begin en de duur van de bescherming dient door onderzoeksgegevens te worden ondersteund.

4. De werkzaamheid van elk der componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische geneesmiddelen moet worden aangetoond. Indien het product wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander geneesmiddel, moet de verenigbaarheid hiervan worden aangetoond.

5. Wanneer een product een onderdeel vormt van een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, dient het « priming »- of « booster »-effect of de bijdrage van het product aan de doeltreffendheid van het schema als geheel te worden aangetoond.

6. De toe te passen dosis moet dezelfde hoeveelheid product bevatten als voor gebruik wordt aanbevolen en de minimale titel of potentie te hebben waarvoor de aanvraag is ingediend.

7. De voor het onderzoek naar de werkzaamheid gebruikte monsters dienen te worden genomen uit één of meer charges die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageproces als beschreven in de aanvraag voor een VHB van het product.

8. Met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische geneesmiddelen, dient de aanvrager aan te geven hoe de reacties op het product dienen te worden geïnterpreteerd.

3. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

4. Avant le début de l'essai, le consentement éclairé du propriétaire des animaux utilisés pour l'essai doit être donné par écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

5. A moins que l'essai ne soit conduit en aveugle, les dispositions des articles 58 à 64 de la directive 2001/82/CE susmentionnée s'appliquent par analogie aux préparations destinées à des essais cliniques vétérinaires. Dans tous les cas, la mention « pour essais cliniques vétérinaires uniquement » doit être appliquée sur l'étiquette d'une manière visible et indélébile.

#### B. PRESCRIPTIONS GENERALES

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épizoologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire.

Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande du Ministre ou de son délégué. L'expérimentateur doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible.

Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

3. L'efficacité d'un médicament immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce de destination et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps naturels et des anticorps maternels sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.

4. Pour les médicaments immunologiques plurivalents et les associations médicamenteuses, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament, ou en même temps, il faut prouver leur compatibilité.

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un plan de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet activateur ou amplificateur ou la contribution du produit à l'efficacité du plan dans son ensemble doit être démontré.

6. Il faut utiliser une dose correspondant à la quantité de produit préconisée dans le mode d'emploi et dont le titre ou l'activité qui fait l'objet de la demande d'AMM est minimal.

7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'AMM.

8. Pour les médicaments immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

**C. LABORATORIUMPROEVEN**

1. In beginsel dient de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden te worden aangetoond door challengeproeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologisch geneesmiddel aan het dier waarvoor het bestemd is. De omstandigheden waaronder de challengeproef wordt uitgevoerd moeten de natuurlijke omstandigheden voor infectie zo dicht mogelijk benaderen, bij voorbeeld met betrekking tot de hoeveelheid organisme en de wijze van toediening.

2. Indien mogelijk dient een specificatie en documentatie te worden gegeven betreffende het immuun mechanisme (cellulair/humoraal/lokaal/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologisch geneesmiddel op de aanbevolen wijze van toediening aan de dieren waarvoor het bestemd is.

**D. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK**

1. De resultaten van het laboratoriumonderzoek dienen te worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit onderzoek in de praktijk, tenzij er een motivering kan worden gegeven voor het niet uitvoeren van dit onderzoek.

2. Indien de werkzaamheid niet door laboratoriumonderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkonderzoek uit te voeren.

**DEEL 9****GEGEVENS EN DOCUMENTEN BETREFFENDE ONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK****A. INLEIDING**

Zoals voor elk wetenschappelijk werk geldt, moet ook het dossier over onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid een inleiding bevatten waarin het onderwerp van onderzoek wordt gedefinieerd en de proeven die overeenkomstig deel 7 en deel 8 zijn uitgevoerd, worden vermeld; tevens dient het dossier een samenvatting en verwijzing naar de gepubliceerde literatuur te bevatten. Het eventueel achterwege laten van in deel 7 en deel 8 genoemde onderzoeken en proeven dient te worden vermeld en gemotiveerd.

**B. LABORATORIUMONDERZOEK**

Van elk onderzoek dienen de volgende gegevens te worden verstrekt :

1. een samenvatting;
2. de namen van de instantie die het onderzoek heeft verricht;
3. een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparatuur en materialen, bijzonderheden met betrekking tot soort, ras of stam van de dieren, de categorie dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van te vermelden pathogenen en/of te vermelden antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven), dosis, wijze, schema en data van toediening en een beschrijving van de toegepaste statistische methoden;
4. bij controledieren : of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;
5. alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens moeten voldoende gedetailleerd worden beschreven, zodat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De onbewerkte gegevens dienen in tabelvorm te worden overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld zijn van kopieën van VHB's, microfiches, enz.;
6. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;
7. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;

**C. ESSAIS DE LABORATOIRE**

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une provocation après administration du médicament immunologique dans les conditions d'utilisation préconisées. Les conditions dans lesquelles la provocation est réalisée doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration de la provocation.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classe d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

**D. ETUDES SUR LE TERRAIN**

1. Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain sont présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

2. Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

**NEUVIEME PARTIE****RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS RELATIFS AUX CONTROLES D'INNOCUITE ET AUX ESSAIS D'EFFICACITE DES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES****A. INTRODUCTION**

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux septième et huitième parties, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les septième et huitième parties fait défaut, une justification doit être fournie.

**B. ETUDES DE LABORATOIRE**

Pour toute étude, il faut présenter :

1. un résumé;
2. le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude;
3. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration et une description des méthodes statistiques utilisées;
4. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;
5. tous les renseignements généraux ou individuels et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables et défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau. A titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc.;
6. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires;
7. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;



8. een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma zulks impliceert, en variantie in de gegevens;

9. het vóórkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

10. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;

11. een objectieve discussie van de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het product .

#### C. ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

Bijzonderheden betreffende onderzoek in de praktijk dienen voldoende gedetailleerd te zijn, zodat objectieve beoordeling mogelijk is. De gegevens dienen te omvatten :

1. een samenvatting;

2. naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;

3. plaats en datum van toediening; naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);

4. bijzonderheden over het proefprotocol, met een beschrijving van de gevolgde methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de wijze van toediening, het toedieningschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander op de dieren na de toediening verricht onderzoek;

5. bij controledieren : of zij al dan niet een placebo hebben gekregen;

6. identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

7. een korte beschrijving van de fok en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige additieven;

8. alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens dienen te worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;

9. alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoekresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het product noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden dienen nauwkeurig te worden aangegeven en de betekenis van elke spreiding in de resultaten moet worden verklaard;

10. de uitwerking op de prestaties van de dieren (leg, melkproductie, voortplanting);

11. het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de motivering hiervoor;

12. de aard, frequentie en duur van waargenomen neveneffecten;

13. het voorkomen en verloop van eventuele intercurrente ziekten;

14. alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, die of voor of gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;

15. een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het product.

#### D. ALGEMENE CONCLUSIES

Er dienen algemene conclusies betreffende alle resultaten van de overeenkomstig deel 7 en deel 8 uitgevoerde proeven en onderzoeken te worden gegeven. Zij moeten een objectieve discussie van alle verkregen resultaten bevatten, met een conclusie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van het immunologisch geneesmiddel.

#### E. LITERARUROPGAVE

De in de samenvatting onder A vermelde literatuur moet nauwkeurig worden opgegeven.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

8. une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée dans la programmation des essais, et la variance entre les résultats;

9. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

10. toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés au cours de la période d'examen;

11. une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

#### C. ETUDES SUR LE TERRAIN

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillées pour permettre de formuler un jugement objectif, ils doivent comporter :

1. un résumé;

2. le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de l'expérimentateur responsable;

3. le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux;

4. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, du plan et de la dose d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration;

5. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non;

6. l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon les cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique;

7. une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture;

8. tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts-types); lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués;

9. toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables, avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés;

10. les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité) :

11. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

12. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés;

13. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes;

14. toutes précisions sur les médicaments autres que celui mis à l'essai, administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen; une description détaillée de toute interaction observée;

15. une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

#### D. CONCLUSIONS GENERALES

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux septième et huitième parties doivent être formulées. Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament immunologique.

#### E. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

Vu pour être annexé à notre arrêté du 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique,  
R. DEMOTTE

## Bijlage III

**AANBEVELINGEN VOOR DE HOUDER VAN DE VHB BETREFFENDE HET ELEKTRONISCH VERZENDEN AAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN VAN INDIVIDUELE RAPPORTEN VAN BIJWERKINGEN MET GENEESMIDDELEN, WAARVOOR AL EEN VHB IS VERLEEND**

Als gevolg van de algemene verplichting tot elektronisch rapporteren van bijwerkingen die inging op 30 oktober 2005, kan het FAGG sinds ICH-E2B rapporten van ernstige bijwerkingen in XML ontvangen.

Alvorens te kunnen starten met elektronische rapportering dient u, als vergunninghouder, een profiel aangevraagd te hebben om toegang te krijgen tot de 'Eudravigilance' gateway van het Europees Bureau (eudravigilance.emea.eu.int).

Als u ernstige bijwerkingen elektronisch (in een ICH-E2B-formaat) rapporteert, zijn de volgende voorwaarden van kracht :

## Annexe III

**RECOMMANDATIONS POUR LE TITULAIRE DE L'AMM CONCERNANT LA NOTIFICATION PAR VOIE ELECTRONIQUE A L'AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE DE RAPPORTS INDIVIDUELS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES RELATIFS A DES MEDICAMENTS AYANT DEJA RECU UNE AMM**

Dans la perspective de l'obligation générale de notification par voie électronique des rapports individuels d'effets indésirables graves qui entrait en vigueur à partir du 30 octobre 2005, l'AFMPS est en mesure de recevoir des rapports ICH- E2B dans un format XML.

Avant de débiter la notification par voie électronique, vous devez en tant que promoteur ou en tant que détenteur d'une AMM demander à l'Agence européenne un accès au portail "EudraVigilance" (eudravigilance.emea.eu.int).

Lorsque vous rapportez des effets indésirables graves par voie électronique (sous un format ICH-E2B), les conditions décrites ci-dessous sont d'application :

<b>Het elektronisch verzenden door de houder van de VHB aan het FAGG van individuele rapporten van verwachte en onverwachte ernstige bijwerkingen met geneesmiddelen, waarvoor al een VHB is verleend</b>			
<b>Oorsprong/type van rapporten</b>	<b>Tijdslijn</b>	<b>Rapporteur</b>	<b>Rapportering ?</b>
<b>Spontaan rapport</b>			
België/ onverwachte ernstige bijwerking	15 dagen	Houder van de VHB	Ja, FAGG
België/ verwachte ernstige bijwerking			Ja, FAGG
Land buiten de EER/ onverwachte ernstige bijwerking			Vrijstelling
<b>Klinische proef zonder interventie</b>			
België/ verwachte ernstige bijwerking	15 dagen	Houder van de VHB	Ja, FAGG
België/ onverwachte ernstige bijwerking			Ja, FAGG
Land buiten de EER/ onverwachte ernstige bijwerking			Vrijstelling

<b>Notification par voie électronique par le titulaire de l'AMM à l'AFMPS de rapports individuels d'effets indésirables graves attendus et inattendus relatifs à des médicaments ayant déjà reçu une AMM</b>			
<b>Origine/type de rapport</b>	<b>Délai</b>	<b>Rapporteur</b>	<b>Faut-il notifier et, si oui, à qui ?</b>
<b>Rapport spontané</b>			
Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	15 jours	Titulaire de l'AMM	Oui, AFMPS
Belgique/ Effet indésirable grave et attendu			Oui, AFMPS
Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			Dérogation
<b>Essai clinique non interventionnel</b>			
Belgique/ Effet indésirable grave et attendu	15 jours	Titulaire de l'AMM	Oui, AFMPS
Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu			Oui, AFMPS
Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			Dérogation

Indien U elektronisch (ICH-E2B) rapporteert aan het Europees Bureau, kan U vrijgesteld worden van uw verplichting om de niet-Belgische gevallen te rapporteren naar het FAGG. U kan hiervoor een officiële schriftelijke vrijstelling van het FAGG bekomen.

Er wordt u een vrijstelling van onbepaalde duur verleend indien alle Belgische meldingen van bijwerkingen, elektronisch gerapporteerd worden aan het FAGG en alle overige bijwerkingen elektronisch aan Eudravigilance', de elektronische gegevensbank van het Europees Bureau, waartoe het FAGG toegang heeft, overgemaakt worden.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :  
De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

Bijlage IV

Beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen.

**I. Deze bijlage is van toepassing op geneesmiddelen bedoeld in Deel I en Deel II van dit besluit.**

#### II. Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen

1. De fabrikant zorgt ervoor dat de vervaardigingshandelingen geschieden overeenkomstig de goede praktijken bij het vervaardigen en de vervaardigingsvergunning. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.

2. Indien geneesmiddelen uit derde landen worden ingevoerd, zorgt de invoerder ervoor dat deze zijn vervaardigd volgens normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen voor goede praktijken bij het vervaardigen die in de Europese Gemeenschap zijn vastgesteld.

Bovendien zorgt de invoerder van geneesmiddelen ervoor dat deze geneesmiddelen door daarvoor bevoegde fabrikanten zijn vervaardigd.

#### III. Naleving van de VHB

1. De fabrikant zorgt ervoor dat alle vervaardigingshandelingen voor geneesmiddelen die onder een VHB vallen, worden uitgevoerd overeenkomstig de informatie die in de VHB is vermeld.

2. De fabrikant evalueert regelmatig zijn vervaardigingsmethoden in het licht van de vooruitgang van de wetenschap en de techniek.

Wanneer een wijziging van het dossier van de VHB noodzakelijk is, wordt de aanvraag tot wijziging bij het FAGG of bij de bevoegde instanties van een andere Lidstaat ingediend.

#### IV. Systeem voor kwaliteitswaarborging

De fabrikant zet een doeltreffend systeem voor farmaceutische kwaliteitswaarborging op en legt dit ten uitvoer, waarbij de verantwoordelijke personen en het personeel van de verschillende afdelingen actief worden betrokken.

#### V. Personeel

1. Op elke vervaardigingslocatie moet de fabrikant over een voldoende aantal bevoegde en toereikend gekwalificeerde personeelsleden beschikken om aan de doelstelling van farmaceutische kwaliteitswaarborging te kunnen voldoen.

2. De plichten van het leidinggevende en toezichhoudende personeel, met inbegrip van de bevoegde personen die voor de uitvoering van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden nauwkeurig omschreven in de taakomschrijvingen. De hiërarchische verhoudingen van dit personeel worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.

3. Het in lid 2 bedoelde personeel dient over voldoende bevoegdheden te beschikken om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.

Si vous notifiez par voie électronique (ICH-E2B) à l'Agence Européenne, vous pouvez être libéré de l'obligation de notifier à l'AFMPS les rapports individuels d'effets indésirables graves qui ne sont pas survenus en Belgique. Vous pouvez à cet effet obtenir une dérogation écrite de l'AFMPS.

Une dérogation de durée indéterminée peut vous être accordée pour autant que tous les rapports individuels d'effets indésirables graves survenus en Belgique soient notifiés par voie électronique à l'AFMPS et que tous les autres rapports sujets à notification soient notifiés par voie électronique à « Eudravigilance », la base de données électronique de l'Agence Européenne à laquelle AFMPS a accès.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :  
Le Ministre de la Santé publique  
R. DEMOTTE

Annexe IV

Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

**I. Cette annexe est d'application aux médicaments visés à la Partie I<sup>er</sup> et la Partie II du présent arrêté.**

#### II. Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication.

1. Le fabricant s'assure que les opérations de fabrication sont réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments destinés uniquement à l'exportation.

2. Pour les médicaments importés à partir de pays tiers, l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués conformément à des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication établies par la Communauté européenne.

En outre, un importateur de médicaments s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés.

#### III. Respect de l'AMM

1. Le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication de médicaments soumis à une AMM sont réalisées conformément à l'information comprise dans l'AMM.

2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques.

Si une modification du dossier d'AMM est nécessaire, la demande de modification est soumise à l'AFMPS ou aux autorités compétentes d'un autre Etat membre.

#### IV. Système d'assurance de la qualité

Le fabricant établit et met en œuvre un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés.

#### V. Personnel

1. Le fabricant dispose, sur chaque site de fabrication, d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, y compris des personnes qualifiées, responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication, sont définies avec précision dans des descriptions des tâches. Les relations hiérarchiques entre ces personnes sont définies dans un organigramme. Les organigrammes et les descriptions des tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 est investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.



4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en voortdurende bijscholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrip kwaliteitswaarborging en goede praktijken bij het vervaardigen.

5. Er worden bedrijfshygiënische programma's opgesteld, die op de uit te voeren werkzaamheden zijn afgestemd, en deze worden in acht genomen. Deze programma's omvatten in het bijzonder procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel.

#### VI. Lokalen en apparatuur

1. De lokalen en apparatuur voor vervaardiging moeten zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. De lokalen en de apparatuur voor vervaardiging moeten zodanig worden gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en schoonmaak- en onderhoudswerkzaamheden doeltreffend kunnen gebeuren, teneinde besmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het product te voorkomen.

3. De lokalen en apparatuur die worden gebruikt voor vervaardigingshandelingen die voor de kwaliteit van de producten van wezenlijk belang zijn, moeten aan passende controles worden onderworpen.

#### VII. Documentatie

1. De fabrikant moet een documentatiesysteem opzetten en bijhouden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en protocollen voor alle uitgevoerde vervaardigingshandelingen. De documenten moeten duidelijk en foutloos zijn en moeten worden bijgewerkt. Er moeten van tevoren uitgewerkte procedures voor de algemene vervaardigingshandelingen en de omstandigheden daarvoor, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij beschikbaar worden gehouden. Met behulp van deze documenten moet het ontstaansverloop van elke partij kunnen worden nagegaan.

De documentatie die op een partij van een geneesmiddel betrekking heeft, wordt gedurende ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij of, indien dat langer is, gedurende ten minste vijf jaar na de in hetzij artikel 86 van deel I, hetzij artikel 213 van deel II van dit besluit bedoelde verklaring bewaard.

b. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, moet de fabrikant het systeem eerst valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren kunnen worden opgeslagen. De in deze systemen opgeslagen gegevens moeten in leesbare vorm gemakkelijk ter beschikking worden gesteld en worden aan het FAGG of de bevoegde instanties van een andere Lidstaat op verzoek verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden tegen verlies of beschadiging beschermd, zoals door het maken van een duplicaat of door het overbrengen op een ander bewaarsysteem, en er worden controlesporen bijgehouden.

#### VIII. Productie

1. De onderscheiden productiehandelingen worden uitgevoerd volgens tevoren opgestelde instructies en procedures overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. Er moeten voldoende en adequate middelen beschikbaar zijn om tijdens de vervaardiging de controles te kunnen uitvoeren. Alle afwijkingen van het procédé en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. Er worden passende technische of organisatorische maatregelen genomen om kruisbesmetting en verwisselingen te voorkomen.

3. Elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in het vervaardigingsprocédé van het geneesmiddel wordt gevalideerd. De kritische fasen van de vervaardigingsprocedures worden regelmatig opnieuw gevalideerd.

#### IX. Kwaliteitscontrole

1. De fabrikant moet een systeem voor kwaliteitscontrole opzetten en handhaven, dat onder leiding staat van een persoon met de vereiste kwalificaties, die onafhankelijk van de productie is.

4. Le personnel reçoit initialement puis de façon répétée une formation, dont l'efficacité est vérifiée, couvrant en particulier les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

5. De programmes d'hygiène adaptés aux activités sont établis et observés. Ils comportent, en particulier, des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

#### VI. Locaux et équipements

1. Les locaux et les équipements de fabrication sont implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés.

2. Les locaux et les équipements de fabrication sont disposés, conçus et exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination croisée et, en règle générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication qui sont décisives pour la qualité des produits sont soumis à des contrôles appropriés.

#### VII. Documentation

1. Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des instructions de fabrication et de conditionnement, des procédures et des protocoles couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.

Les documents relatifs à un lot d'un médicament sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après l'attestation visée soit à l'article 86 de la Partie Ier soit à l'article 213 de la Partie II du présent arrêté si ce délai est plus long.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande à l'AFMPS ou aux autorités compétentes d'un autre Etat membre. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour.

#### VIII. Production

1. Les différentes opérations de production sont réalisées conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

2. Des mesures appropriées à caractère technique et/ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

3. Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication d'un médicament est validée. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement revalidées.

#### IX. Contrôle de la qualité

1. Le fabricant établit et maintient un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Deze persoon moet beschikken over of toegang hebben tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole, die van passend personeel zijn voorzien en toereikend zijn uitgerust om de noodzakelijke onderzoeken en controles op de grondstoffen en verpakkingsmaterialen, alsook de controles op de tussen- en eindproducten te kunnen uitvoeren.

2. Er kan gebruik worden gemaakt van contractlaboratoria indien dat overeenkomstig punt IX van deze bijlage en overeenkomstig artikel 86 hetzij van deel I hetzij artikel 213 van deel II van dit besluit is toegestaan.

3. Bij de laatste controle van het eindproduct, voordat dit voor levering of distributie wordt afgeleverd, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analyseresultaten ook rekening gehouden met belangrijke gegevens, zoals de omstandigheden tijdens de productie en de uitkomsten van tijdens de bereiding uitgevoerde controles, worden de vervaardigingsdocumenten bestudeerd en wordt nagegaan of het product, met inbegrip van het uiteindelijke verpakte product, aan de specificaties voldoet.

4. Van elke partij eindproducten van een geneesmiddel worden tot ten minste één jaar na de vervaldatum monsters bewaard.

Tot ten minste twee jaar nadat het eindproduct is vrijgegeven worden monsters bewaard van de bij het vervaardigingsproces gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water. Die periode kan korter zijn indien in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters moeten ter beschikking van het FAGG of van een bevoegde instantie van een andere Lidstaat worden gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale hoeveelheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met het FAGG of met een bevoegde instantie van een andere Lidstaat worden overeengekomen.

#### X. Uitbesteding

1. Voor elke vervaardigingsbehandeling of daarmee verband houdende handeling die wordt uitbesteed, wordt een schriftelijke overeenkomst opgesteld.

2. In de overeenkomst worden de verantwoordelijken van elke partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt beschreven welke goede praktijken bij het vervaardigen de opdrachtnemer moet naleven en op welke wijze de bevoegde persoon die voor het certificeren van elke partij verantwoordelijk is, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbesteder geen werk dat hem krachtens de overeenkomst is toevertrouwd, ter uitvoering aan derden besteden.

4. De opdrachtnemer handelt in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen en onderwerpt zich aan inspecties door het FAGG of de bevoegde instanties van een andere Lidstaat krachtens hetzij artikel 82 van deel I, van dit besluit hetzij artikel 209 van deel II.

#### XI. Klachten, terugroepen van geneesmiddelen en opheffen van blinderen in noodgevallen.

1. De fabrikant zet een systeem op voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen in het distributienet op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken. De fabrikant stelt het FAGG of de bevoegde instanties van een andere Lidstaat in kennis van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering tot gevolg zou kunnen hebben en geeft, voorzover mogelijk, ook de landen van bestemming aan.

2. Het terugroepen van geneesmiddelen geschiedt overeenkomstig de in artikel 6, § 1 quater, zevende lid, artikel 7, artikel 8 of artikel 8bis van de wet op de geneesmiddelen bedoelde voorschriften.

#### XII. Zelfinspectie

De fabrikant voert regelmatig zelfinspecties uit als onderdeel van het systeem voor kwaliteitswaarborging om de toepassing en naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen te controleren en om eventueel noodzakelijke corrigerende maatregelen voor te stellen. Deze zelfinspecties en eventuele daarna genomen corrigerende maatregelen worden vastgelegd.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

Cette personne a à sa disposition ou peut accéder à un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements nécessaires pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières de base, des matériaux d'emballage et aux essais des produits intermédiaires et finis.

2. Le recours à des laboratoires externes peut être autorisé conformément au point IX du présent annexe et conformément soit à l'article 86 de la Partie Ier soit à l'article 213 de la Partie II du présent arrêté.

3. Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa livraison ou de sa distribution, le système de contrôle de la qualité prend en compte, en plus des résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués pendant le processus, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris l'emballage final.

4. Des échantillons de chaque lot de médicaments finis sont conservés au moins un an après la date de péremption.

Des échantillons des matières premières, autres que des solvants, des gaz et de l'eau, utilisés dans le processus de fabrication sont conservés pendant au moins deux années après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont conservés à la disposition de l'AFMPS ou des autorités compétentes d'un autre Etat membre.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec l'AFMPS ou avec les autorités compétentes d'un autre Etat membre pour l'échantillonnage et la conservation de certaines matières premières et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

#### X. Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie et notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant et la façon dont la personne qualifiée responsable de la certification de chaque lot doit exercer ses responsabilités.

3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans y avoir été autorisé par écrit par le donneur d'ordre.

4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumet aux inspections de l'AFMPS ou des autorités compétentes d'un autre Etat membre en vertu soit de l'article 82 de la Partie Ier soit de l'article 209 de la Partie II du présent arrêté.

#### XI. Réclamations, rappel de produits et levée d'insu d'urgence.

1. Le fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment les médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut est enregistrée et étudiée par le fabricant. Le fabricant informe l'AFMPS ou les autorités compétentes d'un autre Etat membre de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de la livraison et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

2. Tout rappel est effectué conformément aux exigences visées à l'article 6, § 1<sup>quater</sup>, alinéa 7, à l'article 7, à l'article 8 ou à l'article 8bis de la loi sur les médicaments.

#### XII. Auto-inspection.

Le fabricant procède à des auto-inspections répétées dans le cadre du système d'assurance de la qualité en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctrices nécessaires. Il est tenu un registre de ces inspections et de toute mesure correctrice prise ultérieurement.

Vu pour être annexée à Notre arrêté du 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique,  
R. DEMOTTE

## Bijlage V

Richtsnoer inzake goede praktijken voor de groothandel in geneesmiddelen.

**I. Deze bijlage is van toepassing op geneesmiddelen bedoeld in deel I en deel II van dit besluit.**

**II. Principe**

Het richtsnoer voor goede groothandelspraktijken heeft als doelstelling toe te laten dat een hoog kwaliteitsniveau in het gehele distributienetwerk van het geneesmiddel wordt gehandhaafd.

Het door de groothandelaars gehanteerde kwaliteitssysteem moet waarborgen dat voor de gedistribueerde geneesmiddelen overeenkomstig het Gemeenschapsrecht een vergunning is verleend, dat de voorschriften inzake opslag te allen tijde, ook bij het vervoer, in acht worden genomen, dat verontreiniging door of van andere producten wordt voorkomen, dat er een adequate doorstroming van de opgeslagen geneesmiddelen plaatsvindt, en dat de geneesmiddelen in voldoende veilige en beveiligde ruimten worden opgeslagen. Verder dient dit kwaliteitssysteem ervoor te zorgen dat de geneesmiddelen binnen een redelijke termijn aan de geadresseerde worden geleverd. Door middel van een opsporingsstelsel moeten ondeugdelijke geneesmiddelen kunnen worden gelokaliseerd; tevens dient er een doelmatige procedure voor terugroeping te bestaan.

**III. Personeel**

1. De bedrijfsleiding moet in elk distributiepunt een verantwoordelijke persoon aanwijzen, als bedoeld in hetzij artikel 90, eerste lid, 2) van deel I hetzij artikel 211, eerste lid, 2), van deel II van dit besluit die op basis van een duidelijk omschreven bevoegdheid en verantwoordelijkheid moet zorgen voor de toepassing en de handhaving van een kwaliteitssysteem. Deze verantwoordelijke persoon dient deze taak persoonlijk uit te oefenen.

2. Het bij de opslag van geneesmiddelen betrokken toezichthoudend personeel dient over voldoende bekwaamheid en ervaring te beschikken om ervoor te zorgen dat de geneesmiddelen of andere producten op de juiste wijze worden opgeslagen en behandeld.

3. Aan het personeel moet een opleiding worden gegeven die is afgestemd op de toegewezen taken; de gevolgde opleidingen moeten worden vastgelegd.

**IV. Documentatie**

4. Alle documentatie moet op verzoek aan het FAGG worden verstrekt.

**Orders**

5. Orders van groothandelaars mogen alleen zijn gericht aan :

1° de houders van een vergunning als bedoeld in hetzij de artikelen 74, 90 en 100 van deel I, hetzij de artikelen 201, 217 en 226 van deel II van dit besluit.

2° personen die beschikken over een vergunning voor het uitoefenen van de activiteit van groothandelaar in geneesmiddelen of een vergunning voor de vervaardiging of invoer van geneesmiddelen, afgegeven door een andere Lidstaat overeenkomstig hetzij bovenvermelde Richtlijn 2001/83, hetzij bovenvermelde Richtlijn 2001/82.

**Procedures**

6. In schriftelijke procedures moeten de verschillende handelingen worden beschreven die de kwaliteit van de geneesmiddelen of van de distributieactiviteit kunnen beïnvloeden : ontvangst en controle op leveringen, opslag, reiniging en onderhoud van de lokalen (onder andere ongediertebestrijding), een beschrijving van de opslagomstandigheden, de beveiliging van de voorraden ter plaatse en van verzendingen tijdens het vervoer, terugtrekking uit de verkoopvoorraad, protocollen, met inbegrip van overzichten van orders van afnemers, geretourneerde producten, terugroepingsprocedures, enzovoort. Deze procedures moeten worden goedgekeurd, ondertekend en gedateerd door de verantwoordelijke persoon.

## Annexe V

Lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments

**I. Cette annexe est d'application aux médicaments visés à la Partie I<sup>re</sup> et à la Partie II du présent arrêté.**

**II. Principe**

Les lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments ont pour objectif de permettre qu'un haut niveau de qualité soit maintenu tout au long du réseau de distribution du médicament.

Le système d'assurance de la qualité des distributeurs en gros de médicaments doit assurer que les médicaments distribués sont autorisés conformément à la législation communautaire, que les conditions de conservation sont observées à tout moment, notamment au cours des transports, que la contamination d'autres produits ou par d'autres produits est évitée, qu'il y a une rotation suffisante des médicaments stockés et qu'ils sont stockés en des lieux suffisamment sûrs et protégés. Le système de qualité doit également assurer que les médicaments sont délivrés au destinataire prévu dans des délais satisfaisants. Un système de suivi doit permettre de retrouver tout médicament défectueux et une procédure de rappel efficace doit être établie.

**III. Personnel**

1. La direction doit désigner pour chaque centre de distribution une personne responsable tel qu'il est prévu soit à l'article 90 alinéa 1<sup>er</sup>, 2), de la Partie I<sup>ère</sup> soit à l'article 211, alinéa 1<sup>er</sup>, 2), de la Partie II du présent arrêté. Il doit jouir d'une autorité et de responsabilités définies en vue d'assurer qu'un système de qualité est mis en oeuvre et maintenu. Cette personne responsable doit exercer ses responsabilités personnellement.

2. Le personnel clé employé dans le magasinage des médicaments doit posséder les aptitudes et l'expérience nécessaires pour garantir que les médicaments et les autres produits sont convenablement conservés et manipulés.

3. Le personnel doit être formé en fonction des tâches qui lui sont assignées, et les séances de formation doivent faire l'objet de relevés.

**IV. Documentation**

4. Toute documentation doit être présentée sur demande à l'AFMPS.

**Commandes**

5. Les commandes des distributeurs en gros doivent être adressées uniquement :

1° aux détenteurs d'une autorisation visée soit aux articles 74, 90 et 100 de la Partie I<sup>ère</sup>, soit aux articles 201, 217 et 226 de la Partie II du présent arrêté;

2° aux personnes qui disposent d'une autorisation d'exercer l'activité de distributeur en gros de médicaments ou d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, octroyée par un autre Etat membre, conformément soit à la Directive 2001/83 susmentionnée, soit à la Directive 2001/82 susmentionnée.

**Procédures**

6. Des procédures écrites doivent décrire les différentes opérations susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des médicaments ou les activités de distribution : réception et contrôle des fournitures, stockage, nettoyage et entretien des locaux (y compris la lutte contre les parasites), enregistrement des conditions de stockage, sécurité des stocks sur place et sécurité des chargements en transit, retraits des médicaments des stocks vendables, enregistrements, y compris l'enregistrement des commandes, produits renvoyés, plans de rappel, etc. Ces procédures doivent être approuvées, signées et datées par la personne responsable.



## Protocollen

7. Elke handeling dient op een protocol te worden vermeld, zodat alle significante activiteiten of gebeurtenissen kunnen worden nagegaan. Deze protocollen moeten duidelijk worden opgesteld en direct beschikbaar zijn. Zij moeten ten minste vijf jaar worden bewaard.

8. Elke aankoop en elke verkoop moet schriftelijk worden vastgelegd, waarbij de datum van aan- of verkoop, de naam van het geneesmiddel en de ontvangen of geleverde hoeveelheid daarvan alsmede het adres van de leverancier respectievelijk van de afnemer moeten worden aangegeven. Bij transacties tussen fabrikanten en groothandelaars en tussen groothandelaars onderling dienen protocollen de traceerbaarheid van de herkomst en de bestemming van geneesmiddelen te waarborgen, bij voorbeeld door het gebruik van chargenummers, zodat alle leveranciers en mogelijke ontvangers van een geneesmiddel kunnen worden opgespoord.

## V. Gebouwen en apparatuur

9. Gebouwen en apparatuur moeten geschikt en adequaat zijn voor een juiste bewaring en distributie van geneesmiddelen. Controleapparatuur moet gekalibreerd zijn.

### Ontvangst

10. Op losplaatsen dienen de leveringen tijdens het uitladen tegen de invloed van slechte weersomstandigheden te worden beschermd. Ontvangstruimten moeten duidelijk gescheiden zijn van opslagruimten. Bij ontvangst van leveringen moet worden gecontroleerd of de verpakkingen niet beschadigd zijn en of de zending overeenkomt met de order.

11. Geneesmiddelen waarvoor specifieke opslagmaatregelen moeten worden genomen (bij voorbeeld narcotica, geneesmiddelen die bij een bepaalde temperatuur moeten worden bewaard), moeten onmiddellijk worden geïdentificeerd en overeenkomstig de schriftelijke instructies en de geldende wettelijke voorschriften worden opgeslagen.

### Opslag

12. Geneesmiddelen moeten gewoonlijk gescheiden van andere producten worden bewaard, onder de omstandigheden die door de fabrikant zijn aangegeven, ten einde aantasting door licht, vochtigheid of temperatuur te vermijden. De temperatuur moet regelmatig worden gecontroleerd en geregistreerd. Deze temperatuurregistraties moeten regelmatig worden gecontroleerd.

13. Wanneer voor de opslag bepaalde temperatuurvoorschriften in acht moeten worden genomen, dienen de opslagruimten te zijn voorzien van temperatuurmeters of andere apparatuur die aangeeft wanneer bepaalde temperatuurgrenzen worden overschreden. De temperatuurregeling dient zodanig te zijn dat in alle delen van de desbetreffende opslagruimte de temperatuur binnen de aangegeven grenzen blijft.

14. De opslagfaciliteiten dienen schoon te zijn en vrij van afval, stof en ongedierte. Er dienen voldoende voorzorgsmaatregelen te worden genomen tegen breuk, vermorsing, aantasting door micro-organismen en kruisbesmetting.

15. Er moet een systeem zijn voor voldoende doorstroming van de voorraad ("first in, first out") met regelmatige en frequente controles op de goede werking daarvan. Geneesmiddelen waarvan de houdbaarheidsdatum zeer dicht is genaderd of waarvan de verval- of houdbaarheidsdatum reeds is verstreken moeten worden gescheiden van de bruikbare voorraad en mogen niet worden verkocht of geleverd.

16. Geneesmiddelen waarvan de verzegeling verbroken of de verpakking beschadigd is, of die besmet zouden kunnen zijn, moeten uit de verkoopbare voorraad worden verwijderd en, indien zij niet onmiddellijk worden vernietigd, worden bewaard in een duidelijk afgescheiden ruimte, zodat zij niet per ongeluk kunnen worden verkocht of andere goederen kunnen verontreinigen.

## Enregistrement

7. Chaque opération doit être enregistrée d'une manière permettant de suivre toutes les activités ou événements importants. Les enregistrements doivent être clairs et facilement disponibles. Ils doivent être conservés pendant au moins cinq ans.

8. Chaque achat et chaque vente doivent être enregistrés, avec indication de la date d'achat ou de fourniture, du nom du médicament en cause et des quantités reçues ou fournies, ainsi que du nom et de l'adresse du fournisseur ou du destinataire. Dans le cas des transactions entre fabricants et distributeurs en gros et entre distributeurs en gros, le système d'enregistrement doit permettre de retrouver l'origine et la destination des médicaments par exemple en relevant les numéros de lot, de façon à ce que tous les fournisseurs et les destinataires potentiels d'un médicament puissent être retrouvés.

## V. Locaux et matériel

9. Les locaux et le matériel doivent être adéquats et propres à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments. Les appareils de contrôle doivent être étalonnés.

### Réception

10. Les halls de déchargement doivent protéger les livraisons des intempéries pendant le déchargement. La zone de réception doit être distincte de la zone de stockage. Il importe d'inspecter les fournitures lors de la réception pour vérifier si les conteneurs ne sont pas endommagés et si le chargement correspond à la commande.

11. Les médicaments soumis à des conditions de stockage spécifiques (par exemple les stupéfiants, les médicaments exigeant une température de stockage particulière) doivent être immédiatement identifiés et stockés conformément à des instructions écrites et aux dispositions réglementaires qui leur sont applicables.

### Stockage

12. Les médicaments doivent normalement être stockés séparément d'autres produits et dans les conditions fixées par le fabricant, afin d'éviter toute détérioration par la lumière, l'humidité et la température. La température doit être contrôlée et enregistrée périodiquement. Les enregistrements de température doivent être régulièrement examinés.

13. Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées d'enregistreurs de température ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requises n'ont pas été respectées. La régulation doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage correspondante dans la gamme de température spécifiée.

14. Les installations de stockage doivent être propres et exemptes de débris, poussières et parasites. Des mesures adéquates doivent être prises pour éviter les écoulements de produits et la casse, ainsi que les attaques par des micro-organismes et toute contamination croisée.

15. La rotation des stocks (premier entré, premier sorti) doit être assurée et elle doit être régulièrement et fréquemment contrôlée. Les médicaments dont la date de péremption est imminente ou a été déjà dépassée doivent être séparés des stocks utilisables; ils ne doivent être ni vendus ni livrés.

16. Les médicaments dont la fermeture ou l'emballage ont été endommagés ou encore ceux qui peuvent avoir été contaminés doivent être retirés des stocks vendables, et, s'ils ne sont pas détruits immédiatement, doivent être stockés en un endroit clairement distinct, de telle façon qu'ils ne puissent pas être vendus par erreur ou contaminer d'autres produits.

**VI. Leveringen aan klanten**

17. Levering mag alleen geschieden aan andere groothandelaars, aan personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek en aan personen gemachtigd geneesmiddelen te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren conform de Titels IV en V van hetzij Deel I, hetzij deel II van dit besluit en aan personen die gevestigd zijn in een andere Lidstaat en er gemachtigd zijn geneesmiddelen van groothandelaars te ontvangen.

18. Bij elke leverantie aan een persoon die gemachtigd is geneesmiddelen aan het publiek af te leveren of te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren, dient een document te worden gevoegd waaraan de datum, de benaming en farmaceutische vorm van het geneesmiddel, de geleverde hoeveelheid en naam en adres van de leverancier en de ontvanger kunnen worden ontleend.

19. In noodgevallen dienen de groothandelaars in staat te zijn de geneesmiddelen, die zij regulier afleveren, onmiddellijk te leveren aan de personen die gemachtigd zijn deze aan het publiek te leveren of aan personen die gemachtigd zijn deze te verschaffen aan de verantwoordelijken van de dieren.

20. Geneesmiddelen moeten op zodanige wijze worden vervoerd dat :

- a) zij kunnen worden geïdentificeerd;
- b) zij andere geneesmiddelen of andere producten niet verontreinigen of daardoor verontreinigd worden;
- c) er voldoende voorzorgsmaatregelen tegen vermorsing, breuk of diefstal zijn getroffen;
- d) dat zij beveiligd zijn en niet blootstaan aan te grote warmte of koude, te veel licht of vocht, andere kwalijke invloeden of aan aantasting door micro-organismen of ongedierte.

21. Geneesmiddelen die onder bepaalde temperaturen moeten worden bewaard, moeten met behulp van speciaal daartoe geschikte middelen worden vervoerd.

**VII. Retourzendingen**

Retourzendingen van niet-ondeugdelijke geneesmiddelen

22. Niet-ondeugdelijke geneesmiddelen die zijn geretourneerd, moeten gescheiden van de leverbare voorraad worden bewaard, ten einde te voorkomen dat zij weer worden gedistribueerd voordat wordt besloten wat er verder mee moet gebeuren.

23. Geneesmiddelen die niet meer onder de verantwoordelijkheid van de groothandelaar vallen, mogen alleen weer aan de leverbare voorraad worden toegevoegd indien :

- a) de geneesmiddelen zich nog in hun oorspronkelijke ongeopende verpakkingen bevinden en in goede staat zijn;
- b) bekend is dat de geneesmiddelen onder goede omstandigheden zijn opgeslagen en behandeld;
- c) er nog sprake is van een aanvaardbare houdbaarheidsperiode;
- d) ze zijn onderzocht en beoordeeld door een daartoe gemachtigde persoon. Bij deze beoordeling moeten de aard van het geneesmiddel, eventuele noodzakelijke speciale opslagomstandigheden alsmede de sinds de levering verstreken tijd in aanmerking worden genomen.

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan geneesmiddelen waarvoor speciale opslagomstandigheden vereist zijn. Indien nodig dient advies te worden gevraagd aan de houder van de VHB van het geneesmiddel of bevoegde persoon van de fabrikant van het geneesmiddel.

24. Er moeten registers van retourzendingen worden bijgehouden. Geneesmiddelen mogen alleen aan de voorraad worden toegevoegd, wanneer de verantwoordelijke persoon daartoe officieel toestemming geeft. De weer aan de verkoopbare voorraad toegevoegde geneesmiddelen moeten daarin een zodanige plaats innemen dat het "first in, first out"-systeem doelmatig functioneert.

**VI. Fournitures**

17. Seuls peuvent être approvisionnés d'autres distributeurs en gros, les personnes habilitées à délivrer des médicaments au public et les personnes habilitées à fournir des médicaments aux responsables des animaux conformément aux Titres IV et V soit de la Partie Ière, soit de la Partie II du présent arrêté et les personnes établies dans un autre Etat membre habilitées à y recevoir des médicaments des distributeurs en gros.

18. Toutes les livraisons faites à une personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public ou à fournir des médicaments aux responsables des animaux doivent être accompagnées d'un document indiquant la date, le nom et la forme pharmaceutique du médicament, les quantités livrées, le nom et l'adresse du fournisseur et le destinataire.

19. En cas d'urgence, les distributeurs en gros doivent pouvoir livrer immédiatement les médicaments dont ils assurent régulièrement la livraison aux personnes habilitées à les vendre au public ou aux personnes habilitées à les fournir aux responsables des animaux.

20. Les médicaments doivent être transportés de telle façon que :

- a) leur identification ne soit pas perdue;
- b) ils ne contaminent pas d'autres médicaments ou d'autres produits, ou ne soient pas contaminés par eux;
- c) des précautions adéquates soient prises contre les écoulements, la casse ou le vol;
- d) ils soient protégés et à l'abri des conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc., ainsi que de micro-organismes et des autres parasites.

21. Des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport de médicaments dont le stockage exige des conditions de température contrôlée.

**VII. Retours**

Retours de médicaments non défectueux

22. Les médicaments non défectueux qui ont été renvoyés doivent être entreposés séparément des stocks destinés à la livraison pour empêcher leur redistribution jusqu'à ce qu'une décision ait été prise quant à leur sort.

23. Les médicaments qui ont cessé de relever de la responsabilité du distributeur en gros ne peuvent être remis dans les stocks à livrer que si les conditions suivantes sont remplies :

- a) ils doivent être en bon état dans leur emballage d'origine intact;
- b) il doit être établi qu'ils ont été stockés et manipulés dans de bonnes conditions;
- c) leur durée de péremption doit encore être suffisante;
- d) ils doivent avoir été examinés par une personne habilitée à cette fin. Cet examen doit prendre en compte la nature du médicament, les conditions particulières éventuelles de stockage, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison.

Il importe d'accorder une attention particulière aux médicaments exigeant des conditions de stockage spéciales. Le cas échéant, il importe de recueillir l'avis du titulaire d'AMM ou de la personne qualifiée du fabricant du médicament.

24. Il doit être tenu un enregistrement des médicaments retournés. La personne responsable doit autoriser explicitement les remises en stock. Les médicaments doivent être remis dans le stock destiné à la livraison en respectant le principe " premier entré, premier sorti ".

## Noodplannen en terugroepen van geneesmiddelen

25. Een noodplan voor urgente terugroepingen en een procedure voor niet-urgente terugroeping dienen schriftelijk te worden opgesteld. Er moet een persoon worden aangewezen die verantwoordelijk is voor de uitvoering en de coördinatie van terugroepingen.

26. Elke terugroepingsoperatie moet meteen worden geprotocolleerd; de protocollen moeten ter beschikking worden gehouden van het FAGG en van de bevoegde instanties van de Lidstaten op het grondgebied waarvan de geneesmiddelen werden gedistribueerd.

27. Met het oog op de doelmatigheid van het noodplan, moeten de personen aan wie het geneesmiddel werd toegezonden onmiddellijk kunnen worden geïdentificeerd en benaderd aan de hand van het systeem voor de registratie van de leveringen. In geval van een terugroeping kan een groothandelaar besluiten al zijn klanten daarvan op de hoogte te stellen of alleen de klanten die de desbetreffende charge hebben ontvangen.

28. Hetzelfde systeem moet op identieke wijze in België en, in voorkomend geval, in het buitenland worden toegepast.

29. Wanneer een charge wordt teruggeroepen moeten alle klanten waaraan de charge werd gedistribueerd, daarvan met de vereiste spoed in kennis worden gesteld. Dit geldt ook voor klanten van vreemde landen.

30. In het terugroepingsbericht goedgekeurd door de houder van de VHB en indien van toepassing, door de Minister of zijn afgevaardigde worden vermeld of de terugroeping ook geldt voor de detailhandel. Het bericht moet het verzoek bevatten om de teruggeroepen geneesmiddelen onmiddellijk uit de te leveren voorraden te verwijderen en daarvan gescheiden in een veilige ruimte op te slaan, totdat zij worden teruggezonden overeenkomstig de aanwijzingen van de houder van de VHB.

## Namaakgeneesmiddelen

31. Namaakgeneesmiddelen die in het distributienetwerk worden aangetroffen, moeten gescheiden worden gehouden van andere geneesmiddelen, ten einde mogelijke verwarring te voorkomen. Op de namaakgeneesmiddelen moet duidelijk worden aangegeven dat zij niet mogen worden geleverd. De Minister of zijn afgevaardigde en de houder van de VHB van het originele geneesmiddel dienen onmiddellijk op de hoogte te worden gesteld.

Bijzondere bepalingen inzake geneesmiddelen die als niet-bestemd voor de levering worden aangemerkt

32. Elke retournering, afkeuring, terugroepingsactiviteit en ontvangst van nagemaakte geneesmiddelen moet onmiddellijk worden geprotocolleerd; de protocollen moeten beschikbaar gehouden worden voor het FAGG. In ieder geval moet er door de verantwoordelijke persoon een formeel besluit worden genomen over de verwijdering van deze geneesmiddelen; dit besluit moet worden gedocumenteerd en geprotocolleerd. De houder van de VHB moet in voorkomend geval betrokken zijn bij het besluitvormingsproces.

## VIII. Interne inspecties

33. Interne inspecties dienen te worden verricht (en geprotocolleerd) ter controle van de doorvoering en nakoming van dit richtsnoer.

IX. Het verstrekken van informatie aan de Lidstaten in verband met activiteiten op het niveau van de groothandel

34. Groothandelaars die geneesmiddelen willen distribueren of reeds distribueren in andere Lidstaten moeten op verzoek van de bevoegde instanties van deze Lidstaten alle informatie met betrekking tot de verleende vergunning verstrekken, met name wat betreft de aard van de groothandelsactiviteit, het adres van de opslagplaatsen en distributiepunten en, indien van toepassing, het bestreken gebied.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

## Plan d'urgence et rappels

25. Un plan d'urgence pour les rappels urgents et une procédure pour les rappels non urgents doivent être fixés par écrit. Un responsable doit être désigné pour l'exécution et la coordination des rappels.

26. Toute opération de rappel doit être enregistrée au moment de son exécution, et les enregistrements doivent être mis à la disposition de l'AFMPS et des autorités compétentes des Etats membres sur le territoire desquels les médicaments ont été distribués.

27. Pour assurer l'efficacité du plan d'urgence, le système d'enregistrement des livraisons doit permettre d'identifier et de contacter immédiatement tous les destinataires d'un médicament. En cas de rappel, le distributeur en gros peut en informer tous ses clients ou seulement ceux qui ont reçu le lot à rappeler.

28. Le même système doit s'appliquer identiquement aux livraisons faites en Belgique et, le cas échéant, à l'étranger.

29. En cas de rappel d'un lot, tous les clients auxquels le lot a été distribué doivent être informés avec le degré d'urgence nécessaire. Cela s'applique aussi aux clients des pays étrangers.

30. Le message de rappel approuvé par le titulaire d'AMM et le cas échéant, par le Ministre ou par son délégué doit indiquer si le rappel devra être effectué jusqu'au stade de la délivrance. Le message doit demander que les médicaments rappelés soient retirés immédiatement des stocks de médicaments destinés à la livraison et soient stockés séparément en lieu sûr jusqu'à ce qu'ils soient renvoyés selon les instructions du titulaire d'AMM.

## Contrefaçons

31. Les contrefaçons de médicaments repérées dans les réseaux de distribution doivent être conservées séparément des autres médicaments pour éviter toute confusion. Elles doivent être munies d'une étiquette indiquant clairement qu'elles ne doivent pas être livrées. Le Ministre ou son délégué et le titulaire de l'AMM relatif au médicament original doivent être informés immédiatement.

Dispositions spéciales concernant les médicaments classés comme " non à vendre »

32. Toute opération de renvoi, de rejet et de rappel ainsi que toute réception de médicaments contrefaits ou défectueux doit être enregistrée au moment de son exécution; les enregistrements doivent être tenus à la disposition de l'AFMPS. Une décision officielle dûment documentée et enregistrée doit être prise au cas par cas par le personne responsable quant à l'élimination de ces médicaments. Le titulaire d'AMM doit le cas échéant participer à la prise de décision.

## VIII. Auto-inspections

33. Des auto-inspections doivent avoir lieu (et doivent être enregistrées) pour contrôler la mise en oeuvre et le respect des présentes lignes directrices.

IX. Information des Etats membres en ce qui concerne la distribution en gros

34. Les distributeurs en gros désirant distribuer ou distribuant des médicaments dans d'autres Etats membres doivent, sur demande, mettre à la disposition des autorités compétentes de ces Etats membres toute information relative à l'autorisation octroyée, notamment la nature de l'activité de distribution en gros, l'adresse des lieux de stockage et des points de distribution, ainsi que, si nécessaire, la région couverte.

Vu pour être annexé à l'arrêté du 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique  
R. DEMOTTE



## Bijlage VI

## ARTSENVERKLARING

Bestemd voor de apotheker voor de uitzonderlijke aflevering van een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in België in de handel brengen is verleend.

Ondergetekende

..... naam en voornaam van de arts

.....

arts te : .....

adres : .....

tel./fax. : .....

RIZIV n° : .....

Verklaart hierbij

1) dat zijn / haar patiënt(e), (naam en voornaam) ....., niet adequaat kan worden behandeld met op dit ogenblik in België beschikbare geneesmiddelen en dat voor de behandeling van zijn / haar patiënt(e) het geneesmiddel..... (de benaming, de farmaceutische vorm en de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de actieve substanties vermelden) noodzakelijk is, voor een periode van..... (maximaal één jaar) met een posologie van.....

2) dat hij / zij zich ervan bewust is dat voor het bovenvermeld geneesmiddel geen vergunning voor het in België in de handel brengen is verleend en dat het geneesmiddel derhalve niet is getoetst aan criteria betreffende kwaliteit, werkzaamheid en onschadelijkheid, zoals die in de Belgische wetgeving zijn bepaald, en dat hij / zij zijn / haar patiënt(e) of diens vertegenwoordiger daarop nadrukkelijk heeft gewezen.

3) dat hij / zij alle hem / haar bekend geworden vermoedelijke bijwerkingen die ontstaan tijdens de behandeling en waarbij het vermoeden bestaat dat het betrokken geneesmiddel daarvan de oorzaak is, onmiddellijk zal melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (BCGH), opgericht bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), zonder de naam van de betrokken patiënt te vermelden, zodat zijn privé-leven beschermd blijft.

Datum Handtekening van de arts,

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 14 december 2006.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,

R. DEMOTTE

## Annexe VI

## DECLARATION DU MEDECIN

Destinée au pharmacien pour la délivrance exceptionnelle d'un médicament pour lequel aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée.

Soussigné

..... nom et prénom du médecin

.....

médecin à : .....

adresse : .....

tél./fax : .....

n° INAMI : .....

Déclare

1) Que son/sa patient(e), (nom et prénom)....., ne peut être adéquatement traité(e) au moyen des médicaments actuellement disponibles en Belgique et que pour le traitement de son/sa patient(e), le médicament, (mentionner la dénomination, la forme pharmaceutique et la composition quantitative et qualitative des substances actives)..... est nécessaire, pour une période de (1 an maximum) ....., avec une posologie de.....

2) Qu'il/elle est conscient(e) qu'aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée au médicament susmentionné et que ce médicament n'a pas été mis à l'épreuve de critères relatifs à la qualité, l'efficacité et l'innocuité tels que ceux qui figurent dans la législation belge, qu'il/elle en a averti expressément son/sa patient(e) ou son/sa représentant(e).

3) Qu'il/elle informera immédiatement, sans mentionner le nom du patient concerné, afin de préserver sa vie privée, le Centre Belge de Pharmacovigilance (CBPH), institué auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), de toute présomption d'effet indésirable apparaissant pendant le traitement et pour lequel des présomptions existent que le médicament en question en est la cause.

Date Signature du médecin,

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 14 décembre 2006.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique,

R. DEMOTTE