

CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS  
DE BELGIQUE

10 février 2004

**PROJET DE LOI**  
relatif aux expérimentations sur  
la personne humaine

SOMMAIRE

1. Résumé .....	3
2. Exposé des motifs .....	7
3. Avant-projet .....	46
4. Avis du Conseil d'Etat .....	74
5. Projet de loi .....	84

LE GOUVERNEMENT DEMANDE L'URGENCE CONFORMÉMENT À L'ARTICLE  
80 DE LA CONSTITUTION.

BELGISCHE KAMER VAN  
VOLKSVERTEGENWOORDIGERS

10 februari 2004

**WETSONTWERP**  
inzake experimenten op de  
menselijke persoon

INHOUD

1. Samenvatting .....	3
2. Memorie van toelichting .....	7
3. Voorontwerp .....	46
4. Advies van de Raad van State .....	74
5. Wetsontwerp .....	84

DE SPOEDBEHANDELING WORDT DOOR DE REGERING GEVRAAGD  
OVEREENKOMSTIG ARTIKEL 80 VAN DE GRONDWET.

*Le Gouvernement a déposé ce projet de loi le 10 février 2004.*

*De Regering heeft dit wetsontwerp op 10 februari 2004 ingediend.*

*Le «bon à tirer» a été reçu à la Chambre le 11 février 2004.*

*De «goedkeuring tot drukken» werd op 11 februari 2004 door de Kamer ontvangen.*

<i>cdH</i>	: <i>Centre démocrate Humaniste</i>
<i>CD&amp;V</i>	: <i>Christen-Democratisch en Vlaams</i>
<i>ECOLO</i>	: <i>Ecologistes Confédérés pour l'organisation de luttes originales</i>
<i>FN</i>	: <i>Front National</i>
<i>MR</i>	: <i>Mouvement Réformateur</i>
<i>N-VA</i>	: <i>Nieuw - Vlaamse Alliantie</i>
<i>PS</i>	: <i>Parti socialiste</i>
<i>sp.a - spirit</i>	: <i>Socialistische Partij Anders - Sociaal progressief internationaal, regionalistisch integraal democratisch toekomstgericht.</i>
<i>VLAAMS BLOK</i>	: <i>Vlaams Blok</i>
<i>VLD</i>	: <i>Vlaamse Liberalen en Democraten</i>

*Abréviations dans la numérotation des publications :*

<i>DOC 51 0000/000 :</i>	<i>Document parlementaire de la 51e législature, suivi du n° de base et du n° consécutif</i>
<i>QRVA :</i>	<i>Questions et Réponses écrites</i>
<i>CRIV :</i>	<i>Version Provisoire du Compte Rendu intégral (couverture verte)</i>
<i>CRABV :</i>	<i>Compte Rendu Analytique (couverture bleue)</i>
<i>CRIV :</i>	<i>Compte Rendu Intégral, avec, à gauche, le compte rendu intégral et, à droite, le compte rendu analytique traduit des interventions (avec les annexes) (PLEN: couverture blanche; COM: couverture saumon)</i>
<i>PLEN :</i>	<i>Séance plénière</i>
<i>COM :</i>	<i>Réunion de commission</i>

*Afkortingen bij de nummering van de publicaties :*

<i>DOC 51 0000/000 :</i>	<i>Parlementair document van de 51e zittingsperiode + basisnummer en volgnummer</i>
<i>QRVA :</i>	<i>Schriftelijke Vragen en Antwoorden</i>
<i>CRIV :</i>	<i>Voorlopige versie van het Integraal Verslag (groene kaft)</i>
<i>CRABV :</i>	<i>Beknopt Verslag (blauwe kaft)</i>
<i>CRIV :</i>	<i>Integraal Verslag, met links het definitieve integraal verslag en rechts het vertaald beknopt verslag van de toespraken (met de bijlagen) (PLEN: witte kaft; COM: zalmkleurige kaft)</i>
<i>PLEN :</i>	<i>Plenum</i>
<i>COM :</i>	<i>Commissievergadering</i>

*Publications officielles éditées par la Chambre des représentants*

*Commandes :  
Place de la Nation 2  
1008 Bruxelles  
Tél. : 02/549 81 60  
Fax : 02/549 82 74  
www.laChambre.be  
e-mail : publications@laChambre.be*

*Officiële publicaties, uitgegeven door de Kamer van volksvertegenwoordigers*

*Bestellingen :  
Natieplein 2  
1008 Brussel  
Tel. : 02/549 81 60  
Fax : 02/549 82 74  
www.deKamer.be  
e-mail : publicaties@deKamer.be*

## RÉSUMÉ

### 1. *Rétroactes*

*L'expérimentation concerne tous les champs de la médecine : stratégies de dépistage, examens diagnostiques, machines, dispositifs médicaux, stratégies chirurgicales, et surtout médicaments où elle a été le mieux codifiée, depuis de nombreuses années.*

*L'expérimentation sur l'homme est toujours précédée de ce qu'on appelle une phase pré-clinique, essentiellement pratiquée au laboratoire et sur des animaux d'expérience.*

*La Belgique est très active en la matière, dans toutes les phases de l'expérimentation clinique et réputée internationalement pour son know-how dans le domaine.*

*Le rapport du Comité consultatif de Bioéthique pour 1998 montre un chiffre de l'ordre de 2000 avis rendus par les comités d'éthique sur des projets d'expérimentation sur l'homme.*

*Ce secteur est en outre un secteur économique non négligeable, spécialement dans l'industrie et les hôpitaux et, plus particulièrement, les hôpitaux académiques qui emploient directement plusieurs centaines de personnes pour les essais de phase II à IV.*

*En outre, la Belgique est, par tête d'habitant, le pays d'Europe où il y a le plus d'essais de phases I, après la Grande-Bretagne. Ce secteur représente, lui-aussi, plusieurs centaines d'emplois directs et dispose d'unités spécialisées autonomes.*

*Malgré l'expérience de la Belgique en la matière, il n'existe, à ce jour, aucun texte qui la réglemente de façon globale.*

*La sécurité des patients a cependant toujours été garantie par les comités d'éthique instaurés par le législateur et reconnus par l'Ordre des Médecins.*

*Pour éviter une incohérence entre une recherche pharmaceutique réglementée de manière particulière et des essais cliniques qui, dans leur ensemble, resteraient une zone de « non-droit », la voie d'un texte unique réglementant l'expérimentation et transposant la Directive a été choisie.*

## SAMENVATTING

### 1. *Retroacta*

*De experimenten betreffen alle gebieden van de geneeskunde: opsporingsstrategieën, diagnostische onderzoeken, machines, medische voorzieningen, chirurgische strategieën en bovenal geneesmiddelen, een discipline waar zij sinds vele jaren het best onder regels werden gebracht of gecodificeerd.*

*De experimenten op de menselijke persoon worden steeds voorafgegaan door wat men een preklinische fase noemt, voornamelijk in laboratoria toegepast en op proefdieren.*

*België is op dit gebied in alle fases van de klinische experimenten zeer actief en internationaal vermaard voor zijn knowhow ter zake.*

*Het verslag van het Raadgevend Comité voor bio-ethiek toont voor 1998 een cijfer in de orde van 2.000 adviezen over projecten van experimenten op de menselijke persoon die door de ethische commissies werden verstrekt.*

*Daarenboven is deze sector economisch niet te verwaarlozen, met name in de industrie en de ziekenhuizen en vooral in de academische ziekenhuizen die rechtstreeks ettelijke honderden personen inzetten voor de proefnemingen van fase II tot IV.*

*Bovendien is België, na Groot-Brittannië, per hoofd van de bevolking, het Europees land waar er de meeste proefnemingen van fase I gebeuren. Ook deze sector vertegenwoordigt vele honderden rechtstreekse banen en beschikt over autonome gespecialiseerde eenheden.*

*Niettegenstaande de ervaring van België op dit gebied, is er tot op heden geen enkele tekst die de experimenten op menselijke personen globaal regelt.*

*De veiligheid van de patiënten werd nochtans gewaarborgd door ethische commissies die door de wetgever werden opgericht en door de Orde van Geneesheren erkend.*

*Ter voorkoming van een gebrek aan samenhang tussen enerzijds een speciaal gereguleerd farmaceutisch onderzoek en anderzijds klinische experimenten die in hun geheel genomen nog een gebied zouden blijven dat « niet gereguleerd of rechteloos » is, werd gekozen voor de weg van een eenheidstekst die de experimenten reglementeert en die de Richtlijn omzet in Belgisch recht.*

2. Par rapport à la pratique actuelle, la Directive et sa transposition par le présent projet de loi apportent les grandes nouveautés suivantes :

– L'avis favorable d'un comité d'éthique est obligatoire et le comité d'éthique est informé du suivi des expérimentations;

– La Directive impose un avis unique par pays pour les essais multicentriques, alors que, jusqu'à présent, le comité d'éthique de chaque hôpital devait être saisi pour remettre un avis sur le protocole de cet essai ;

– La Directive formalise les éléments que le comité d'éthique examine pour donner son avis favorable ;

– La Directive formalise les dispositions de protection applicables aux mineurs et aux incapables ;

– La Directive impose au promoteur d'une expérimentation qu'il dispose d'une autorisation de l'autorité compétente (le Ministre de la Santé) ;

– Dans ces deux cas, des délais sont fixés.

3. Les grandes options suivantes ont été choisies lors de la rédaction du texte :

a) sécurité et consentement des participants

Le texte prévoit tout d'abord de grands principes visant à la protection des participants : l'expérimentation ne peut avoir lieu que si elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques, par exemple.

D'autre part, il instaure la règle de principe selon laquelle l'expérimentation ne peut avoir lieu que pour autant que le futur participant ait donné son consentement écrit, préalable et éclairé.

La notion de représentant légal est donc précisée dans le texte et est reprise des dispositions adoptées en matière de « droits des patients » dans la loi du 22 août 2002.

Des mesures particulières de protection sont prévues en cas d'expérimentation sur les mineurs, sur les incapables ou sur des personnes incapables de donner leur consentement pour cause d'urgence.

2. Met betrekking tot de huidige praktijk, brengt de Richtlijn en haar omzetting via dit wetsontwerp, de volgende grote vernieuwingen:

– Het gunstig advies van een ethische commissie is verplicht en de ethische commissie wordt geïnformeerd over de opvolging van de experimenten;

– De Richtlijn legt voor de « multicentre trial » een eenheidsadvies per land op, dit terwijl tot op heden, de ethische commissie van elk ziekenhuis gebruik moest maken om een advies over het protocol van deze proef te verstrekken;

– De Richtlijn formaliseert de elementen die de ethische commissie onderzoekt om haar gunstig advies te geven;

– De Richtlijn formaliseert de beschermingsmaatregelen die van toepassing zijn op minderjarigen en op de handelingsonbevoegden;

– De Richtlijn verplicht de promotor van een experiment over een toestemming te beschikken van de bevoegde overheid (de Minister van Volksgezondheid);

– In beide gevallen zijn er vastgestelde termijnen.

3. Tijdens het opstellen van de tekst werd voor de volgende grote opties gekozen:

a) veiligheid en instemming van de deelnemers

De tekst bepaalt vooreerst de grote principes gericht op de bescherming van de deelnemers: het experiment mag bijvoorbeeld enkel plaatshebben als het gebaseerd is op de laatste stand van de wetenschappelijke kennis.

Anderzijds voert hij de principeregels in, volgens dewelke het experiment slechts kan plaatshebben voor zover de toekomstige deelnemer zijn voorafgaande en goed geïnformeerde instemming heeft betoond.

Het begrip wettelijk vertegenwoordiger wordt dus in de tekst gepreciseerd en hernomen in de bepalingen die op het gebied van de « patiëntenrechten » werden goedgekeurd in de wet van 22 augustus 2002.

In het geval van experimenten op minderjarigen, handelingsonbevoegden of personen die niet in staat zijn om in een spoed geval hun instemming te betuigen, worden er bijzondere beschermingsmaatregelen bepaald.

*b) comités d'éthique*

*La Directive impose donc, en cas d'essai multicentrique, un « avis unique par pays ».*

*Dès le moment où les comités éthiques existent déjà dans notre pays, le texte a choisi de les renforcer, de leur imposer des règles de transparence et de leur confier, pour autant qu'ils répondent à certaines conditions (par exemple, analyser au moins 20 protocoles par an), les missions requises par la loi, suivant en ce point l'avis du Comité consultatif de Bioéthique.*

*Le fait que les comités d'éthique exercent dorénavant une activité obligatoire et lourde de responsabilités requerra qu'ils soient financés pour ces missions.*

*Leur financement se fera, pour partie, de façon fixe et pour partie, au prorata du nombre de protocoles examinés. Chaque comité d'éthique compétent en vertu du présent projet de loi remettre donc un rapport annuel au Comité consultatif de Bioéthique et à l'administration de façon à ce que leur activité puisse être mesurée et suivie dans la plus grande transparence.*

*c) délais*

*La Directive impose un délai maximal de 60 jours à l'autorité compétente et au comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique pour remettre leurs avis et autorisation.*

*De façon à ce que la Belgique garde son statut excessivement compétitif, ces délais ont été raccourcis de façon à être très brefs comparés à ceux qui se pratiquent dans les autres pays européens.*

*C'est ainsi que, lorsqu'il s'agit d'un essai de phase I, les deux instances se prononcent dans un délai de 15 jours suivant l'introduction de la demande.*

*Dans les autres cas, y compris les cas d'essais multicentriques qui requièrent l'intervention des plusieurs comités d'éthique (tous ceux attachés à un des sites envisagés pour que l'expérimentation se déroule), le délai est de 28 jours.*

*Enfin, le projet de loi prévoit que le Roi établit une procédure accélérée par laquelle les autorisation de*

*b) ethische commissies*

*In het geval van een « multicentre trial » legt de Richtlijn een « eenheidsadvies per land » op.*

*Van het ogenblik af dat de ethische commissies in ons land bestaan, heeft men in de tekst besloten ze te versterken, ze regels van doorzichtigheid op te leggen, voor zover ze aan bepaalde voorwaarden beantwoorden (bijvoorbeeld, op zijn minst 20 protocollen per jaar analyseren) en ze de opdrachten toe te vertrouwen die de wet vereist, wat dit punt betreft, het advies van het Raadgevend Comité voor bio-ethiek opvolgend.*

*Het feit dat de ethische commissies voortaan een verplichte en verantwoordelijkheidsvolle activiteit uitoefenen, zal bijgevolg ook vergen dat de commissies voor deze opdrachten gefinancierd worden.*

*Hun financiering zal gedeeltelijk vast gebeuren en gedeeltelijk naar rato van het aantal onderzochte protocollen. Elke ethische commissie, bevoegd krachtens dit wetsontwerp, zal derhalve een jaarverslag voorleggen aan het Raadgevend Comité voor bio-ethiek en aan de administratie, zo, dat men hun activiteit in de grootst mogelijke klaarheid kan berekenen en opvolgen.*

*c) termijnen*

*Om hun advies en toestemming te verlenen, legt de Richtlijn aan de bevoegde overheid een maximumtermijn van 60 dagen op en aan de ethische commissie die bevoegd werd verklaard om het eenheidsadvies te verstrekken*

*Deze termijnen werden zo verkort dat ze in vergelijking met de termijnen die in de andere Europese landen worden toegepast heel kort zijn en dat België zijn uiterst competitief statuut bewaart.*

*Zodoende spreken beide instanties zich uit binnen een termijn van 15 dagen volgend op het indienen van de aanvraag als het een proefneming van fase I betreft.*

*In de andere gevallen, daarbij inbegrepen de multicentre trials die de tussenkomst van verschillende ethische commissies (alle commissies die verbonden zijn met één van de voorzienen locaties om het experiment te houden) vergen, bedraagt de termijn 28 dagen.*

*Ten slotte bepaalt het wetsontwerp dat de Koning een versnelde procedure invoert, via dewelke de toestem-*

*l'autorité compétente et avis du comité d'éthique seront rendus en 15 jours.*

*d) l'exception académique*

*L'industrie n'a pas le monopole de la recherche en Belgique.*

*Dès le moment où la recherche académique est très poussée dans notre pays, il était souhaitable de prévoir, dans l'esprit du considérant n°14 de la Directive, quelques exceptions aux principes édictés dans la loi mais qui, s'ils étaient applicables aux chercheurs « non commerciaux », ne permettraient pas que ce type de recherche continue à exister.*

*Il est évident qu'aucune des exceptions prévues ne remettent en cause la sécurité du patient puisque celle-ci ne saurait être différente selon que la recherche est commerciale ou académique, d'une part, pour une question de principe et d'autre part parce qu'une telle exception tuerait, à terme, la recherche académique.*

*L'expérimentation non commerciale a donc été définie (une condition de base est exigée dans le chef du promoteur de la recherche et deux conditions sont liées à la recherche elle-même).*

*Des exceptions à certaines règles du texte s'appliquent aux expérimentations qui répondent à ces trois critères.*

*e) Responsabilité et assurances*

*Le promoteur est tenu de couvrir les cas de responsabilité avec ou sans faute de tous les intervenants dans l'expérimentation et de s'assurer pour couvrir ces responsabilités.*

*Il a en effet été décidé que, dans tous les cas, les participants doivent être protégés le mieux possible. Cette option correspond d'ailleurs à une pratique parfois déjà existante.*

*ming van de bevoegde overheid en het advies van de ethische commissie op 15 dagen worden verleend.*

*d) de academische uitzondering*

*De industrie heeft geen monopolie van het wetenschappelijk onderzoek in België.*

*Van het ogenblik af dat het academisch onderzoek in ons land heel hard gestimuleerd wordt, is het gewenst dat men in de geest van de 14<sup>de</sup> motivering van de Richtlijn enkele uitzonderingen voorziet op de in de wet voorgeschreven principes die, indien ze van toepassing waren op «niet-commerciële» wetenschappelijke onderzoekers, zouden verhinderen dat dit type van onderzoek blijft bestaan.*

*Het is evident dat geen enkele van de voorziene uitzonderingen de veiligheid van de patiënt in gevaar brengen, vermits de veiligheid niet zou kunnen verschillen al naar gelang het onderzoek commercieel of academisch is, dit enerzijds, en uit principe anderzijds, omdat zo een uitzondering het academisch onderzoek op termijn zou kapotmaken.*

*Derhalve werd er een definitie van het niet-commerciële experiment opgesteld (in hoofde van de promotor van het onderzoek wordt er een basisvoorwaarde gesteld en het onderzoek zelf is aan twee voorwaarden verbonden).*

*Uitzonderingen op bepaalde regels van de tekst zijn van toepassing op de experimenten die aan deze drie criteria beantwoorden.*

*e) aansprakelijkheid en verzekeringen*

*De promotor moet de gevallen van aansprakelijkheid, met of zonder fout, van alle interveniënten in het experiment dekken en zich verzekeren om deze aansprakelijkheden te dekken.*

*Er werd inderdaad beslist dat, in alle gevallen, de deelnemers het best mogelijk beschermd moeten worden. Deze keuze beantwoordt trouwens aan een praktijk die soms al bestaat.*



## EXPOSÉ DES MOTIFS

---

### I. Introduction

Les énormes progrès réalisés en médecine au cours du 20<sup>ème</sup> siècle sont à l'origine d'une véritable révolution scientifique qui représente, sans doute, la troisième grande révolution sociale des temps modernes.

On peut en effet considérer que l'expérimentation sur la personne humaine, née de la volonté de développer une médecine scientifique s'appuyant sur l'observation, basée sur les règles de la science expérimentale, dont les principes ont été posés par Claude Bernard au XIX<sup>e</sup> siècle, a joué et continue à jouer un rôle essentiel dans les progrès de la médecine occidentale.

De ce fait, la légitimité de la médecine scientifique est acquise à ce jour.

Cependant, la légitimité de l'expérimentation humaine n'est pas évidente, de par le risque d'instrumentalisation du participant qu'elle comporte.

De ce fait, l'expérimentation ouvre non seulement un débat éthique mais également un débat juridique, et particulièrement eu égard aux lacunes du cadre légal actuel.

Sur le plan éthique, Jean Bernard a parfaitement formulé le dilemme en disant: «L'expérimentation humaine est moralement nécessaire et nécessairement immorale.»

Il est en effet impossible de ne pas reconnaître que les expérimentations sur la personne humaine sont nettement plus fructueuses et permettent d'accomplir nettement plus de progrès sur le plan des connaissances que les tâtonnements empiriques des siècles antérieurs.

Tous les citoyens et, particulièrement, tous les malades ont donc un intérêt direct dans l'expérimentation : elle est à la base de leur mise à disposition de traitements efficaces.

Ce fait transforme inévitablement ce qui était une simple faculté en un devoir d'expérimentation et ce, afin de fournir aux malades les meilleurs soins basés sur les meilleures connaissances.

## MEMORIE VAN TOELICHTING

---

### I. Inleiding

De enorme vooruitgang die op medisch vlak in de loop van de 20<sup>ste</sup> eeuw werd gerealiseerd, ligt aan de oorsprong van een echte wetenschappelijke revolutie die ongetwijfeld de derde grootste sociale revolutie van de moderne tijden betekent.

Men mag immers aannemen dat de experimenten op menselijke persoon, in de vooruitgang van de westerse geneeskunde een essentiële rol hebben gespeeld en blijven spelen. Zij zijn geboren uit de wil om uitgaand van de observatie, een wetenschappelijke geneeskunde te ontwikkelen die zich baseert op de regels de experimentele wetenschap, waarvan de principes in de XIX<sup>e</sup> eeuw door Claude Bernard werden gesteld.

Daardoor is de legitimiteit van de wetenschappelijke geneeskunde vandaag een verworvenheid.

Vanwege het risico van instrumentalisering van de deelnemer die deze experimenten inhouden, is de legitimiteit van de experimenten op menselijke persoon echter niet evident.

Bijgevolg opent het experiment niet alleen een ethisch debat, maar eveneens een juridisch, vooral gezien de lacunes van het huidige wettelijke kader.

Op ethisch vlak, heeft Jean Bernard het dilemma zeer goed geformuleerd: «Het experiment op menselijke persoon is vanuit moreel oogpunt noodzakelijk en noodzakelijkerwijs immoreel.»

Zo kan men onmogelijk ontkennen dat de experimenten op de mens, onbetwist succesvoller zijn en ons op het vlak van kennis duidelijk in staat stellen meer vooruitgang te boeken dan de empirische aarzelende pogingen van de vorige eeuwen.

Alle burgers en vooral al de zieken hebben dus direct belang bij de experiment: zij ligt ten grondslag aan het feit dat de zieken nu doeltreffende behandelingen krijgen.

Dit maakt van iets dat maar een eenvoudige mogelijkheid inhield, een plicht om te experimenteren, en dit teneinde aan de zieken de beste zorgen te verstrekken die op de grootst mogelijke kennis steunen.

Cependant, cette obligation morale d'expérimenter s'oppose au principe du respect de l'intégrité physique et morale de tout être humain puisque, dans tous les cas, le participant à l'expérimentation risque d'être instrumentalisé. Il pourrait même être et a déjà été, au cours de l'histoire, non respecté.

L'objectif premier de l'expérimentation est la connaissance et le bénéfice recherché est à mettre au service de l'intérêt collectif ; l'éventuel avantage direct pour la personne qui s'y prête, saine ou malade, est donc soit nul soit subsidiaire par rapport à cet objectif premier. Le conflit de valeurs est donc bien présent et surgit lors de chaque expérimentation.

Cependant, si la société actuelle a légitimé sans équivoque la médecine scientifique, elle a également implicitement légitimé l'expérimentation sur la personne humaine en admettant les méthodes qui ont permis les innombrables avancées en termes de soulagement des souffrances.

Il est donc indispensable, en reconnaissant le dilemme éthique, de le résoudre par l'organisation des règles de fonctionnement de l'expérimentation humaine qui allient à la fois progrès médicaux et protection des sujets de l'expérimentation, indispensables au respect de la dignité humaine comme de la personne individuelle et sans lesquels la recherche médicale perdrait son âme et son sens.

Légiférer en la matière apparaît donc nécessaire.

En effet, l'histoire de ce siècle a montré que la protection de la personne qui se prête à une expérimentation doit être envisagée de manière rigoureuse et il est significatif de rappeler qu'un des premiers textes de référence, le Code de Nuremberg, a été édicté en réaction aux pratiques barbares des médecins nazis dans les camps de concentration.

Mais c'est la Déclaration d'Helsinki, prise dans les années 60 par l'Association médicale mondiale, qui est le véritable texte fondateur de l'éthique moderne de l'expérimentation humaine : la protection des patients y est garantie, non seulement par tout une série de règles de l'éthique médicale, mais aussi - et surtout - par la mise sur pied d'une structure tierce chargée de veiller sur la protection du participant et devant laquelle le chercheur

Maar deze morele verplichting om te experimenteren, gaat in tegen het principe van het respect voor de fysieke en morele integriteit van elke mens, vermits in al de gevallen, de deelnemer aan de experiment het gevaar loopt geïnstrumentaliseerd te worden. Hij zou zelfs niet gerespecteerd kunnen worden en in de loop van de geschiedenis werd hij al vaker niet geëerbiedigd en niet ontzien.

Het voornaamste objectief van het experiment is de kennis en het voordeel dat men daaruit nastreeft, moet ten dienste van het algemeen belang worden gesteld; het eventuele directe voordeel voor de persoon die zich ertoe leent, gezond of ziek, is dus ofwel nul, ofwel aanvullend of vervangend met betrekking tot het eerste objectief. Het waardeconflict is dus wel degelijk aanwezig en het doet zich tijdens elk experiment voor.

Terwijl de huidige maatschappij de wetenschappelijke geneeskunde ondubbelzinnig heeft gelegitimeerd, rechtvaardigde zij het experiment op de mens eveneens impliciet door de methodes te aanvaarden die de onmetelijke vooruitgang in termen van verlichting van het lijden mogelijk hebben gemaakt.

Het is dus onontbeerlijk dit ethisch dilemma op te lossen door voor het experiment op de menselijke persoon werkingsregels op te stellen die de medische vooruitgang aan de bescherming van de experimentsubjecten koppelen, regels die onontbeerlijk zijn voor de eerbiediging, zowel van de menselijke waardigheid als van de individuele persoon en zonder dewelke het medisch onderzoek zijn inhoud en zijn betekenis zou verliezen.

Het opstellen van regels op dit gebied, blijkt dus onvermijdelijk.

De geschiedenis van vorige eeuw heeft aangetoond dat de bescherming van de persoon die zich tot een experiment leent, streng moet opgevat worden en dat het belangrijk is eraan te herinneren dat een van de eerste referentieteksten, de Code van Nuremberg, werd uitgevaardigd als reactie op de onbeschaafde praktijken van de «nazidokters» in de concentratiekampen.

Maar de Verklaring van Helsinki, die in de zestigerjaren door de Wereldgezondheidsorganisatie werd uitgevaardigd, is de tekst die echt aan de grondslag ligt van de moderne ethiek van de menselijke experiment: die tekst waarborgt de bescherming van de patiënten, niet alleen door een hele reeks van regels van de medische ethiek, maar ook - en vooral - door het opzetten van een derde structuur die moet waken op de bescher-



doit pouvoir justifier tous les aspects de son projet de recherche : le comité d'éthique.

En 1981, la déclaration de Manille, qui est le fait de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), préconise des mesures de protections particulières pour certaines catégories de personnes particulièrement vulnérables ou démunies ou encore dont la capacité à consentir librement est menacée: enfants, femmes enceintes ou allaitantes, prisonniers, personnes souffrant de déficits mentaux, les personnes âgées résidant dans des établissements de soins de longue durée, les minorités nationales ou les groupes défavorisés.

Mais ces diverses déclarations, pour aussi éclairantes et socialement acceptables ou indispensables qu'elles soient, ne font pas partie de notre droit positif.

L'intervention du médecin, en vertu du droit belge, n'est légitime que dans l'intérêt du patient et uniquement dans un but préventif, diagnostique ou curatif : l'expérimentation humaine n'est pas prévue.

Or, une telle situation est contradictoire, non seulement avec le devoir d'expérimenter prévu par la déontologie médicale, mais aussi avec certains éléments de notre droit, notamment dans le domaine des nouvelles molécules médicamenteuses, qui ne peuvent recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'en démontrant que des tests satisfaisants avaient été effectués sur la personne humaine, en particulier des tests préalables de contrôle de toxicité sur des volontaires sains.

En effet, il est scientifiquement inacceptable d'administrer un nouveau traitement sur l'homme sans avoir auparavant testé ses caractéristiques pharmacologiques, qui sont l'objet de la phase 1 dans les essais de médicaments.

L'état du droit actuel en Belgique a été fort bien résumé par le Comité consultatif de bioéthique dans le Rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur la personne humaine :

*«La légitimité des activités d'expérimentation n'est pas prévue dans l'A.R. n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales (M.B., 14 novembre 1967), mais ces activités sont expli-*

ming van de deelnemer, een structuur voor dewelke de onderzoeker alle aspecten van zijn onderzoeksproject moet kunnen rechtvaardigen, met name de ethische commissie.

In 1981 beveelt de Verklaring van Manilla, die het resultaat is van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO – *World Health Organisation*), bijzondere beschermingsmaatregelen aan voor sommige categorieën van personen die bijzonder kwetsbaar of arm zijn of waarvan de mogelijkheid bedreigd is om vrij hun toestemming te geven: kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die de borst geven, gevangenen, personen met een «psychologisch tekort», bejaarden die langdurig in verzorgingshuizen verblijven, de nationale minderheden of de ten achter gestelde bevolkingsgroepen.

Maar deze verschillende verklaringen, hoe verhelderend en sociaal aanvaardbaar zij ook moge zijn, behoren niet tot ons positief recht.

De tussenkomst van de geneesheer, krachtens het Belgisch recht, is slechts legitiem in het belang van de patiënt en enkel met een preventief, diagnostisch of curatief doel: de experiment op menselijke persoon is niet voorzien.

Welnu, zo'n situatie is in tegenstrijd, niet alleen met de plicht om te experimenteren zoals bepaald door de medische deontologie, maar ook met sommige elementen van ons recht, meer bepaald op het gebied van de nieuwe geneeskrachtige moleculen die slechts een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) kunnen verkrijgen door aan te tonen dat er bevredigende testen op de mens werden uitgevoerd, in het bijzonder op gezonde vrijwilligers ter controle van de toxiciteit.

Het is immers wetenschappelijk onaanvaardbaar een nieuwe therapie aan de mens toe te dienen zonder eerst haar farmacologische karakteristieken uit te testen, die het voorwerp zijn van de eerste fase in het uitproberen van geneesmiddelen.

De huidige stand van zaken van het Belgisch recht werd heel goed samengevat door het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek in het inleidend verslag op het advies nr. 13 van 9 juli 2001 betreffende de experimenten met menselijke persoon:

*«In het K.B. nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de geneeskunde, de verpleegkunde, de paramedische beroepen en de geneeskundige commissies (B.S. 14 november 1967), is er geen sprake van legitimiteit van experimenten met menselijke persoon.*

*citement requises ailleurs (Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (M.B. 17 avril 1964), A.R. du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments (M.B. du 10 juillet 1969)).*

Il faut noter en outre que la Directive européenne sur l'enregistrement des médicaments (Dir. 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991) a conduit à intégrer dans le droit belge la notion du «*good clinical practice*» (G.C.P.) ainsi que la référence à la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (A.R. du 22 septembre 1992 modifiant l'A.R. du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain (M.B. 5 décembre 1992)).»

Enfin, le Code de Déontologie Médicale du Conseil National de l'Ordre des Médecins du 1<sup>er</sup> mars 1993, impose aux médecins des principes déontologiques et le recours à l'avis d'un comité d'éthique indépendant.

L'article 70 ter de la loi sur les hôpitaux, inséré dans cette loi par l'article 194 de la loi du 25 janvier 1999 (M.B. 6 février 1999), donne désormais une base légale aux comités locaux en énonçant que «tout hôpital doit disposer d'un comité local d'éthique» et en déterminant leurs missions ; celles-ci sont, après un arrêt d'annulation de la Cour d'Arbitrage du 31 octobre 2000 :

«1° une mission d'accompagnement et de conseil concernant les aspects éthiques de la pratique des soins hospitaliers ;

2° [...] ;

3° une fonction d'avis sur tous les protocoles d'expérimentation sur l'homme et le matériel reproductif humain».

On peut certes penser que ces normes sont insuffisantes. En pratique, elles sont complétées par les dispositions des «*good clinical practice*», la Déclaration d'Helsinki et les règles déontologiques.(...).

Notre pays se trouve donc dans une situation paradoxale où l'expérimentation humaine serait illégale, alors qu'elle est exigée dans le domaine de l'enregistrement des médicaments.

*Deze experimenten zijn wel elders uitdrukkelijk vereist (Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (B.S. 17 april 1964); K.B. van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen (B.S. 10 juli 1969)).*

Bovendien dient te worden aangestipt dat de Europese Richtlijn betreffende de registratie van geneesmiddelen (RL 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991) geleid heeft tot het invoeren van het begrip «*good clinical practice*» (G.C.P.) in het Belgisch recht, met inbegrip van de verwijzing naar de Verklaring van Helsinki van de *World Medical Association* (K.B. van 22 september 1992 tot wijziging van het K.B. van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (B.S. 5 december 1992)).»

Tot slot verlangt de Code van Geneeskundige Plichtenleer van de Nationale Raad van de Orde der Geneesheren van 1 maart 1993, van de geneesheren gedragsprincipes of een zekere deontologie en dat zij beroep doen op het advies van een onafhankelijk ethische commissie.

Artikel 70 van de wet op de ziekenhuizen, opgenomen in deze wet via artikel 194 van de wet van 25 januari 1999 (B.S. van 6 februari 1999), verleent van nu af aan een wettelijke basis aan de lokale commissies door te formuleren dat: «ieder ziekenhuis moet beschikken over een plaatselijke ethische commissie» en door hun opdrachten nader te omschrijven; deze bestaan, na een vernietigingsarrest van het Arbitragehof van 31 oktober 2000, in:

«1° een begeleidende en raadgevende opdracht met betrekking tot de ethische aspecten van de ziekenhuiszorg;

2° [...] ;

3° een adviserende opdracht met betrekking tot alle protocollen inzake experimenten op menselijke persoon en op reproductief menselijk materiaal.»

Men kan zeker denken dat deze normen onvoldoende zijn. In praktijk worden zij vervolledigd met de bepalingen van het «*good clinical practice*», de Verklaring van Helsinki en de deontologische regels (...).

Ons land bevindt zich dus in een paradoxale situatie waarin het experiment op menselijke persoon illegaal zou zijn, terwijl zij op het gebied van de registratie van geneesmiddelen vereist is.

Ces dispositions toutes paradoxales qu'elles soient, n'empêchent pas dans la pratique, l'expérimentation humaine dans notre pays (tant à but thérapeutique que non thérapeutique).

Il existe donc un vide juridique, préjudiciable tant à la protection des personnes se prêtant à l'expérimentation qu'aux médecins qui la conduisent, puisqu'un médecin pourrait actuellement être poursuivi pour coups et blessures en pratiquant une expérimentation !

La situation au plan légal est donc lacunaire et partant crée un état d'insécurité tant pour les sujets d'expérimentation que pour les membres du corps médical.

Cette insécurité peut aller, pour certains, (...) jusqu'à considérer qu'en leur état actuel les textes légaux n'admettent pas le principe de l'expérimentation humaine à visée purement cognitive.

*D'autre part, la Belgique doit, comme les autres États membres, transposer 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 États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain »<sup>1</sup>.*

Si cette Directive, comme son nom l'indique, concerne exclusivement le champ des médicaments, il s'impose donc aujourd'hui de définir des règles légales de protection des personnes qui se soumettent une expérimentation humaine, tant en ce qui concerne les volontaires sains que les expérimentations avec ou sans bénéfices directs pour l'ensemble des expérimentations.

Le souci du présent projet de loi est donc, outre de transposer la Directive de donner un cadre légal à l'expérimentation sur la personne humaine en affirmant d'une part sa licéité et, d'autre part, en réglementant tous les aspects de celle-ci dans le but d'assurer au mieux la protection des personnes qui s'y prêtent.

<sup>1</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, Journal officiel n° L 121 du 01/05/2001.

Deze bepalingen, hoe tegenstrijdig ze ook mogen zijn, beletten in ons land het experiment op menselijke persoon in de praktijk niet (zowel voor therapeutische als voor niet-therapeutische doeleinden).

Er is dus een juridisch vacuüm, dat zowel voor de bescherming van de personen die zich tot het experiment lenen, als voor de leidende geneesheren schadelijk is, vermits een geneesheer die een experiment uitvoert, momenteel voor slagen en verwondingen vervolgd zou kunnen worden.

De situatie op wettelijk gebied vertoont dus lacunes en creëert een toestand van onzekerheid, zowel voor de subjecten van het experiment als voor de leden van het medisch corps.

Deze onzekerheid kan ons volgens sommigen, (...) zelfs doen geloven dat de wettelijke teksten in hun huidige vorm, het principe van het experiment op menselijke persoon, met een zuiver cognitieve bedoeling, niet erkennen.

*Anderzijds moet België, zoals de andere Lidstaten, 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 » omzetten in Belgisch recht <sup>1</sup>.*

Zo deze Richtlijn, zoals haar naam erop wijst, uitsluitend het gebied van de geneesmiddelen betreft, is het nu noodzakelijk de wettelijke regels te bepalen tot bescherming van de personen die zich aan een experiment op menselijke persoon onderwerpen, zowel wat de gezonde vrijwilligers betreft als de experimenten met of zonder rechtstreeks nut voor het geheel van de experimenten.

Behalve het omzetten van de Richtlijn, is het derhalve de bedoeling van dit wetsontwerp, een wettelijk kader te geven aan het experiment op menselijke persoon, door enerzijds haar wettelijkheid te bevestigen en anderzijds alle aspecten daarvan te reglementeren, met het doel de bescherming van de personen die er zich toe lenen, zo goed mogelijk veilig en zeker te stellen.

<sup>1</sup> 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, Officieel Blad nr. L 121 van 01/05/2001.

Si le champ d'application du présent projet s'étend à l'expérimentation sur la personne humaine «hors médicament», il convient de préciser qu'il a bien évidemment été rédigé en stricte conformité par rapport à la Directive.

Il s'est également inspiré d'une proposition de loi de Monsieur Thierry Giet.

La transposition de la Directive est donc l'occasion, pour notre pays, de combler une lacune juridique importante.

## II. Principes

Le projet de loi se décompose comme suit :

Tout d'abord, il s'attache à définir les termes utilisés (A). L'expérimentation «sur la personne humaine» vise l'expérimentation sur une personne née, vivante et viable. Les expérimentations avec l'embryon in vitro (qui tombent sous le champ d'application de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro) ou in utero, le matériel biologique humain ou les cadavres ne tombent pas sous le champ d'application de la loi.

Ensuite, suivent les dispositions relatives au consentement des personnes sur lesquelles les expérimentations doivent avoir lieu : le principe de base étant évidemment que, sans un consentement préalable éclairé de la personne, aucun essai clinique ne peut être effectué sur elle.

Des dispositions particulières sont toutefois prévues pour :

- les incapables majeurs,
- pour les mineurs
- et pour les personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence.

Ces dispositions sont explicitées plus bas sous le point B.

Les règles relatives aux autorisations nécessaires pour qu'une expérimentation sur la personne humaine puisse commencer sont alors abordées :

d'une part, il s'agit de l'avis favorable d'un comité d'éthique (C);

à cela s'ajoute, lorsqu'il s'agit d'une expérimentation en matière de médicaments, l'autorisation de l'autorité compétente (D);

Zo het toepassingsgebied van dit ontwerp zich al tot het experiment op menselijke persoon «zonder geneesmiddel» uitstrekt, past het nu te preciseren dat het ontwerp strikt overeenkomstig de Richtlijn werd opgesteld.

Het is eveneens geïnspireerd door het wetsvoorstel van de heer Thierry Giet.

De omzetting van de Richtlijn is voor ons land dus de gelegenheid om een belangrijke juridische lacune op te vullen.

## II. Principes

Het wetsontwerp moet men als volgt ontleiden:

Vooreerst stelt het zich tot taak de gebruikte termen te bepalen (A). Het experiment op menselijke persoon viseert een geboren, levende en levensvatbare persoon. Experimenten met embryo's in vitro (die vallen onder het toepassingsgebied van de wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro) of in utero, met lichaamsmateriaal of met lijken vallen niet onder het toepassingsgebied van de wet.

Dan volgen de bepalingen betreffende de instemming van de personen waarop de experimenten moeten gebeuren: het basisprincipe is natuurlijk dat er zonder een voorafgaande geïnformeerde toestemming van de persoon, geen enkel klinisch experiment op de persoon mag worden uitgevoerd.

Er wordt evenwel in bijzondere maatregelen voorzien voor:

- de meerderjarige wilsonbekwamen,
- de minderjarigen,
- en de personen waarvan men de instemming of toestemming niet kan krijgen wegens de hoogdringendheid of urgentie.

Deze bepalingen worden verderop onder het punt B verduidelijkt.

Dan worden de regels behandeld met betrekking tot de toestemming die vereist is opdat men een experiment op menselijke persoon zou kunnen aanvangen:

enerzijds gaat het over het gunstig advies van een ethische commissie (C);

daar komt nog de toestemming van de bevoegde overheid bij, als het een experiment op het gebied van geneesmiddelen betreft (D).

Ces règles sont différentes selon que l'expérimentation se déroule entièrement sur un seul site (expérimentation monocentrique) ou selon un même protocole mais sur plusieurs sites (expérimentation multicentrique).

Le projet de loi aborde ensuite les règles relatives à la modification d'une expérimentation durant son déroulement et les conditions qui doivent être remplies dans ce cas (E) et détermine les conditions de fin d'une expérimentation (F).

Le chapitre suivant détermine la procédure à suivre en cas de suspension ou d'interdiction de l'expérimentation une fois qu'elle a déjà commencé (G).

Les trois points suivants sont propres aux expérimentations avec des médicaments expérimentaux, c'est-à-dire des *«principes actifs sous forme pharmaceutique ou des placebos expérimentés ou utilisés comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée»*.

Ils concernent la fabrication, l'importation, la distribution et l'étiquetage des médicaments expérimentaux ainsi que la vérification de la conformité avec les «Bonnes pratiques cliniques» et de la fabrication des médicaments expérimentaux. Ces règles sont abordées plus bas sous le point H.

Les chapitres suivants sont consacrés aux événements indésirables et aux effets indésirables graves (I).

Ensuite, c'est la question de la responsabilité et des assurances qui est abordée (J).

Suivent les dispositions financières (K), les dispositions relatives à la recherche académique (L) et enfin, les dispositions générales, modificatives et transitoires.

Deze regels verschillen naar gelang het experiment helemaal binnen één enkele locatie (monocentrisch experiment) verloopt of volgens eenzelfde protocol, maar op verschillende locaties (multicentrisch experiment).

Het wetsontwerp behandelt vervolgens de regels betreffende de wijziging van een experiment gedurende haar verloop en de voorwaarden die in dit geval vervuld moeten zijn (E) en het bepaalt de voorwaarden voor het beëindigen van een experiment (F).

Het volgend hoofdstuk legt de procedure vast die moet gevolgd worden in het geval van een uitstel of schorsing van het experiment, eens deze al begonnen is (G).

De drie volgende punten zijn eigen aan de experimenten met geneesmiddelen voor onderzoek, dat wil zeggen *«de farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen»*.

Zij betreffen de vervaardiging, de invoer, de verdeling en de etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek, alsook de toetsing van de gelijkvormigheid met de «Goede klinische praktijken» en de toetsing van de vervaardiging van de geneesmiddelen voor onderzoek. Deze regels worden verderop onder punt H. behandeld.

De volgende hoofdstukken zijn gewijd aan ongewenste voorvallen en aan ernstige ongewenste bijwerkingen (I).

Vervolgens wordt ingegaan op de kwestie van de aansprakelijkheid en van de verzekeringen (J).

Volgen dan nog de financiële bepalingen (K), de bepalingen betreffende het academisch onderzoek (L) en tot slot, de algemene bepalingen, de wijzigingsbepalingen en de overgangsbepalingen.



### III. Le texte, plus concrètement

#### A. Les définitions

La plupart des définitions reprises dans le projet de loi sont celles de la Directive 2001/20.

Certaines ont nécessairement été adaptées en raison du fait qu'il s'agit ici d'un texte national.

Ainsi, la définition de l'autorité compétente ou du médicament. Par ailleurs, la notion de médicament renvoie à la définition (large) de la loi de 1960, ce qui permet un maximum de cohérence. Il est à noter que la Directive 65/65 à laquelle il est fait allusion pour définir le médicament dans la Directive 2001/20 n'existe plus.

De plus, certains ajouts ont été effectués puisque le texte s'applique non seulement aux essais en matière de médicaments, mais aussi aux expérimentations sur la personne humaine « hors médicaments ». C'est pourquoi la notion « d'expérimentation » est ajoutée à la notion « d'essai » ; elle englobe l'ensemble des essais définis dans la Directive 2001/20 et couvre en outre les investigations sur la personne humaine effectuées avec d'autres moyens que les médicaments.

La notion d'expérimentation non commerciale a également été ajoutée, afin que puisse être mise en œuvre « l'exception académique » prévue dans le considérant numéro 14 de la Directive 2001/20.

Le promoteur de l'expérimentation non commerciale exerce dans ce cas les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données scientifiques qui en résultent ainsi que sur la base de données résultant de l'expérimentation. Le promoteur exerce ses droits dans le respect des principes du droit de la propriété intellectuelle et des droits de propriété intellectuelle des tiers. Ainsi, la conception et la réalisation d'une expérimentation ne seront évidemment protégées par le droit d'auteur que dans la mesure où elles sont décrites dans une publication.

Enfin, dès le moment où la Directive impose dorénavant une mission importante et obligatoire aux comités d'éthique, il était important de définir ceux-ci dans le cadre de la présente loi, ainsi que de les financer.

Deux types de comités éthiques sont ainsi habilités à remplir les missions prévues dans la présente loi :

### III. De tekst, meer concreet

#### A. De bepalingen

De meeste bepalingen die in het ontwerp worden opgenomen, zijn deze van Richtlijn 2001/20.

Sommige bepalingen werden noodzakelijkerwijs aangepast wegens het feit dat het hier een nationale tekst betreft.

Zodoende werd de bepaling van de bevoegde overheid of van het geneesmiddel aangepast. Voor het overige verwijst het begrip geneesmiddel naar de (brede) definitie in de wet van 1960, wat een maximum aan samenhang mogelijk maakt. Er dient opgemerkt dat Richtlijn 65/65, waar men op zinspeelt om in Richtlijn 2001/20 een bepaling van het geneesmiddel te geven, niet meer bestaat.

Bovendien werden er bepaalde toevoegingen aangebracht, vermits de tekst niet alleen van toepassing is op de experimenten op het gebied van geneesmiddelen, maar ook op experimenten op menselijke persoon « buiten geneesmiddelen ». Daarom wordt het begrip « experiment » toegevoegd aan het begrip « proef » ; het omvat het geheel van de proeven bepaald in Richtlijn 2001/20 en het dekt daarenboven de onderzoeken op menselijke persoon die met andere middelen dan geneesmiddelen worden uitgevoerd.

Het begrip niet-commerciële experiment werd eveneens toegevoegd, opdat men « de academische uitzondering », waarin de 14de overweging van Richtlijn 2001/20 voorziet, zou kunnen aanwenden.

De opdrachtgever van het niet-commerciële experiment oefent in dat geval de intellectuele eigendomsrechten uit op het concept van het experiment, de uitvoering ervan en de wetenschappelijke gegevens die eruit voortvloeien en op de databank die de onderzoeksgegevens bevat. De opdrachtgever oefent deze rechten uit met eerbiediging van de beginselen van het intellectuele eigendomsrecht en van de intellectuele eigendomsrechten van derden. Het concept en de uitvoering van een experiment vallen dus slechts onder het auteursrecht in de mate dat ze beschreven zijn in een publicatie.

En ten slotte, gegeven het feit dat de Richtlijn voortaan een belangrijke en verplichte opdracht aan de ethische commissies oplegt, was het belangrijk deze in het kader van de wet te omschrijven, alsook te financieren.

Twee types van ethische commissies zijn aldus bevoegd om de opdrachten te vervullen waarin deze wet voorziet:

tout d'abord, les comités d'éthique hospitaliers qui existent déjà en vertu de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux ;

ensuite, des comités d'éthique non hospitaliers sont agréés par le ministre, sur demande d'une faculté de médecine ou d'une société de médecine générale, pour autant qu'ils remplissent les mêmes critères de fonctionnement et de composition que les précédents et qu'ils soient attachés à une faculté de médecine ou à une société de médecine générale. Il est à noter que celles-ci ne peuvent, chacune, demander l'agrément que d'un seul comité d'éthique.

Enfin, de façon à ce que seuls les comités pouvant justifier d'une certaine expérience en la matière soient habilités à se prononcer dans le cadre du projet de loi, il est exigé, pour qu'un comité soit habilité à rendre l'avis unique, tant dans le cadre d'un essai monocentrique que d'une expérimentation multicentrique, qu'il puisse prouver qu'il a examiné au moins 20 nouveaux protocoles l'année qui précède.

Ces choix ont été effectués en suivant l'avis du Comité consultatif de Bioéthique cité plus haut.

Les comités d'éthique rendent déjà actuellement des avis sur les expérimentations et on peut donc considérer que leur expérience leur confère une spécialisation suffisante en la matière. D'autre part, ce sont les organes plus à même de remplir ce rôle en Belgique.

Leur indépendance est également garantie, conformément aux exigences de la Directive. En effet, par rapport à l'hôpital, le mandat de membre du comité est incompatible avec celui de directeur. Le texte indique en outre qu'un membre du comité ne peut participer à une délibération d'un protocole dont il est partie prenante.

D'autre part, il faut rappeler que le rôle obligatoire qui est dorénavant dévolu aux comités d'éthiques leur impose une réelle responsabilité.

Enfin, la loi prévoit de regrouper les avis au sein de comités ayant une expérience suffisante (20 protocoles/an) et de leur permettre de se doter d'un soutien logistique par le financement prévu.

voor alles de ethische ziekenhuiscommissies die reeds bestaan krachtens de wet van 7 augustus 1987 op de ziekenhuizen;

vervolgens de ethische nietziekenhuiscommissies die door de minister zijn erkend, op verzoek van een geneeskundefaculteit of van een vereniging van algemene geneeskunde, voor zover zij voldoen aan dezelfde criteria van werking en samenstelling als de voorgaande commissies en dat zij aan een geneeskundefaculteit of aan een vereniging van algemene geneeskunde verbonden zijn. Er dient opgemerkt dat deze ieder slechts de officiële goedkeuring (toestemming) van één enkele ethische commissie mogen vragen.

Zo, opdat enkel de commissies die een zekere ervaring op het gebied kunnen rechtvaardigen, zouden bevoegd verklaard worden om zich in het kader van het wetsontwerp uit te spreken, wordt geëist, opdat een commissie zou gemachtigd worden om het enige advies te verstrekken, dat de commissie, zowel in het kader van een monocentrische proef als binnen een multicentrisch experiment, kan bewijzen dat zij gedurende het vorige jaar ten minste 20 nieuwe protocollen heeft onderzocht.

Het advies van het hoger vermelde Raadgevend Comité voor Bio-ethiek opvolgend, werden deze keuzes verricht.

De ethische commissies verstrekken nu al advies over de experimenten en men mag dus stellen dat hun ervaring hen een voldoende specialisatie verleent in de materie. Anderzijds zijn het organen die het best in staat zijn om in België deze taak te vervullen.

Hun onafhankelijkheid is eveneens gewaarborgd, conform de eisen van de Richtlijn. In vergelijking met het ziekenhuis is het mandaat van commissielid immers onvereenigbaar met dit van directeur. Daarenboven vermeldt de tekst dat een commissielid niet mag deelnemen aan een deliberatie van een protocol waarvan hij ontvangende partij is.

Anderzijds mag men niet vergeten dat de verplichte en vaste taak die voortaan aan de ethische commissies wordt toevertrouwd, ze een reële verantwoordelijkheid oplegt.

Ten slotte bepaalt de wet dat de adviezen gehergroepeerd worden binnen de commissies met voldoende ervaring (20 protocollen per jaar) en dat ze zich via de geplande financiering van logistieke steun kunnen voorzien.

Enfin, la composition des comités d'éthique garantit le fait que les comités d'éthique soient composés de représentants du monde médical.

Le texte dispose, pour ce qui concerne les comités d'éthique non hospitaliers, qu'ils sont composés de «au minimum de 8 membres et au maximum de 15 membres représentant les deux sexes, dont une majorité de médecins, et au moins un juriste».

La composition des comités d'éthique hospitaliers est fixée par l'arrêté royal du 12 août 1994, modifiant l'arrêté royal du 23 octobre 1964 fixant les normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre, arrêté qui prévoit que le comité d'éthique est composé de «au minimum 8 membres et au maximum de 15 membres et doit comporter une majorité de médecins attachés à l'hôpital ou au groupement d'hôpitaux, au moins un médecin généraliste non attaché à l'hôpital ou au groupement d'hôpitaux, au moins un membre du personnel infirmier de l'hôpital ou du groupement d'hôpitaux, un juriste.».

Ces compositions garantissent donc que les membres des comités d'éthique soient issus du monde médical mais permet aussi de respecter la clause de la directive imposant un membre non-médecin.

Enfin, puisque le projet de loi établit, dans les procédures relatives à l'avis du comité d'éthique et à l'autorisation de l'autorité compétente, une différence entre les essais de phase I et les autres expérimentations, une définition d'un «essai de phase I» a été ajoutée par rapport à la Directive.

En pratique, et même seule la phase I est spécifiquement définie dans le projet de loi, on distingue quatre phases dans une expérimentation sur la personne humaine.

La phase I, comme le mentionne la définition reprise dans le projet de loi, a pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique chez la personne humaine. Ces essais incluent un petit nombre de volontaires sains et l'exposition à la substance testée est courte. On parle d'essais et non d'expérimentation car il s'agit d'une phase propre aux médicaments.

La phase II se fait sur un petit nombre de malades, si possible sur un groupe homogène et ses objectifs peu-

En tot slot waarborgt de samenstelling van de ethische commissies het feit dat de ethische commissies uit vertegenwoordigers van de medische wereld zijn samengesteld.

Betreffende de ethische niet-ziekenhuiscommissies bepaalt de tekst dat zij bestaan uit «minstens 8 en hoogstens 15 leden, die beide geslachten vertegenwoordigen waaronder een meerderheid artsen en ten minste één jurist».

De samenstelling van de ethische ziekenhuiscommissies is vastgesteld bij koninklijk besluit van 12 augustus 1994 tot wijziging van het koninklijk besluit van 23 oktober 1964 dat de normen vaststelt waaraan de ziekenhuizen en hun diensten moeten voldoen, besluit dat bepaalt dat de ethische commissie bestaat uit «minstens 8 en hoogstens 15 leden en een meerderheid artsen die aan het ziekenhuis of aan de ziekenhuisgroepering verbonden zijn; minstens een huisarts die niet aan het ziekenhuis of aan de ziekenhuisgroepering verbonden is; minstens een lid van het verpleegkundig personeel van het ziekenhuis of van de ziekenhuisgroepering; een jurist.».

Deze samenstellingen waarborgen aldus dat de leden van de ethische commissies uit de medische wereld komen, maar zorgt er tevens voor dat de clause van de richtlijn die één lid niet-geneesheer voorschrijft, eveneens wordt nageleefd.

En vermits het wetsontwerp, in de procedures betreffende het advies van de ethische commissie en betreffende de toelating van de bevoegde overheid, een onderscheid maakt tussen proeven van fase I en de andere experimenten, werd er in vergelijking met de Richtlijn, een omschrijving van «proeffase I» aan toegevoegd.

In een experiment op menselijke persoon onderscheidt men in de praktijk vier fases; in het wetsontwerp is enkel de eerste fase specifiek bepaald.

Fase I, zoals de in het wetsontwerp hernomen definitie het vermeldt, heeft ten doel, de tolerantie te evalueren naar gelang van de dosis en aldus de eerste farmacocinetische studies bij de mens te realiseren. Deze proeven omvatten een klein aantal gezonde vrijwilligers die kort aan de geteste substantie worden blootgesteld. Men heeft het dan over proeven en niet over experimenten, want het betreft een fase die eigen is aan de geneesmiddelen.

Fase II gebeurt op een klein aantal zieken, zo mogelijk een homogene groep en de doeleinden van deze fase

vent se synthétiser comme suit : mettre en évidence l'efficacité thérapeutique, déterminer la posologie, mettre en évidence les facteurs pouvant modifier la cinétique, mettre en évidence les effets indésirables à court terme.

La phase III nécessite un nombre plus important de malades (il s'agira donc d'une expérimentation multicentrique et les groupes de participants en sont plus homogènes) et elle vise à confirmer et à étendre les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi de ce qui fait l'objet de l'expérimentation. D'autre part, la phase III permet de tester le bilan efficacité/sécurité à moyen et long terme, d'étudier les effets indésirables les plus fréquents et d'observer les caractéristiques propres au médicament (interactions avec d'autres médicaments, réaction selon, par exemple, l'âge de la personne traitée etc.).

La phase IV a lieu après l'autorisation de mise sur le marché et dans les indications prévues dans cette même autorisation. Elle se passe donc dans les conditions habituelles d'emploi et vise à affiner la connaissance du produit, à mettre en évidence les effets indésirables rares, à affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables, à évaluer la stratégie du traitement et à adapter la posologie dans certains cas particuliers.<sup>2</sup>

#### B. Dispositions relatives à la protection et au consentement des différentes catégories de participants à une expérimentation

Ces dispositions sont à nouveau, pour la plupart, reprises de la Directive 2001/20.

Toutefois, certains principes, figurant dans d'autres textes internationaux, ont également été repris : ainsi, il est précisé que l'expérimentation ne peut avoir lieu que si elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et qu'elle doit avoir pour objectif « *l'élargissement des connaissances de la personne humaine ou des moyens susceptibles d'améliorer sa condition* ».

<sup>2</sup> Ces renseignements sont issus de PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE, Guide des textes législatifs et réglementaires édité par le Ministère des Affaires sociales et de l'intégration de France, Tome II, pp 63 et 64.

kan men als volgt samenvatten: de therapeutische doeltreffendheid doen uitkomen, de posologie vaststellen, de aandacht vestigen op de factoren die de kinetiek kunnen wijzigen, de ongewenste bijwerkingen op korte termijn onderstrepen.

Fase III vereist een groter aantal zieken (het zal dus over een multicentrisch experiment gaan en de deelnemersgroepen zijn niet meer homogeen samengesteld) en deze fase is erop gericht de resultaten betreffende de doeltreffendheid en de gebruiksveiligheid te bevestigen en uit te breiden, wat het voorwerp van het experiment is. Anderzijds kan men doorheen fase III de doeltreffendheid/veiligheidsbalans op lange en middellange termijn testen, de meest voorkomende ongewenste bijwerkingen bestuderen en de eigen karakteristieken van het geneesmiddel waarnemen (wisselwerking met andere geneesmiddelen, reactie volgens, bijvoorbeeld, de leeftijd van de behandelde persoon, enz. ...).

Fase IV gebeurt na de vergunning om het op de markt te brengen en binnen de indicaties die in diezelfde vergunning bepaald worden. Deze fase verloopt dus onder de gewone gebruiksvoorwaarden en streeft ernaar, de kennis van het product te verfijnen, de aandacht te vestigen op de zeldzame ongewenste bijwerkingen, de kennis van de frequentie van de ongewenste bijwerkingen aan te scherpen, de behandelingsstrategie te evalueren en de posologie in bepaalde specifieke gevallen aan te passen.<sup>2</sup>

#### B. Maatregelen betreffende de bescherming en de toestemming van de verschillende categorieën van deelnemers aan een experiment

Deze maatregelen werden opnieuw, voor het grootste deel, van Richtlijn 2001/20 overgenomen.

Bepaalde principes evenwel, die in andere internationale teksten voorkomen, werden eveneens overgenomen: aldus wordt gepreciseerd dat het experiment enkel kan plaatshebben als zij zich op de laatste stand van zaken van de wetenschappelijke kennis baseert en dat zij de « *uitbreiding van de menselijke kennis of van de middelen die in aanmerking komen om de conditie van de mens te verbeteren* » moet ten doel hebben.

<sup>2</sup> Deze informatie komt uit de PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE, Vademecum van de wetgevende en regelgevende teksten, uitgegeven door het Franse Ministerie van Sociale Zaken en Integratie, Boekdeel II, blzn. 63 en 64.

Quant aux dispositions relatives au consentement des participants (tant majeurs et capables que mineurs ou majeurs incapables), elles sont directement inspirées de la Directive si ce n'est que certains points, propres au fait que le présent projet est un texte national, ont été ajoutés. La notion de représentant légal est donc précisée dans le texte et est reprise des dispositions adoptées en matière de «droits des patients» dans la loi du 22 août 2002.

Enfin, une exception au principe de la nécessité du consentement éclairé du participant a été ajoutée dans le texte, exception dont on peut par ailleurs s'étonner qu'elle ne figure pas dans la Directive : il s'agit des cas où le consentement ne peut être donné du fait de l'urgence.

En effet, il est des cas où l'expérimentation peut porter spécifiquement sur le traitement à apporter en cas d'intervention en urgence et il est évident qu'il arrive un stade où l'expérimentation doit être effectuée sur des personnes qui se trouvent dans cette situation.

Dès le moment où la règle de principe est celle du consentement éclairé (c'est-à-dire d'un consentement écrit et remis après que diverses informations aient été fournies au participant ou à son représentant, voire qu'un contact ait eu lieu entre ces derniers et l'investigateur), il serait impossible d'effectuer une expérimentation sur une personne en cas d'urgence sans ménager une exception – extrêmement balisée – à cette règle.

C'est pourquoi un chapitre du texte est consacré aux expérimentations qui sont effectuées sur les personnes incapables de donner leur consentement et dont il est impossible de trouver un représentant qui pourrait donner son consentement, vu l'urgence.

Cette exception ne doit cependant s'appliquer que dans des cas stricts et où il est absolument nécessaire que l'expérimentation ait lieu sur des personnes dans cette situation.

Ce type d'expérimentation requiert par ailleurs un protocole spécifique et que le comité d'éthique se prononce explicitement sur l'exception à la règle du consentement éclairé préalable à l'expérimentation. Enfin, il est prévu que, dès que possible, c'est-à-dire dès que la personne retrouve sa capacité ou dès qu'il est possible de joindre son représentant, les règles «normales» relatives au

Wat de maatregelen in verband met de toestemming van de deelnemers betreft (zowel meerderjarig en wilsbekwaam als minderjarigen of meerderjarigen wilsonbekwamen), deze worden rechtstreeks door de Richtlijn ingegeven, zij het dat er bepaalde punten, eigen aan het feit dat dit ontwerp een nationale tekst betreft, werden aan toegevoegd. Het begrip wettelijke vertegenwoordiger wordt in de tekst derhalve nauwkeurig omschreven en het werd overgenomen van de goedgekeurde maatregelen op het gebied van «patiëntenrechten» in de wet van 22 augustus 2002.

Tenslotte werd er in de tekst een uitzondering toegevoegd aan het principe van de noodzaak van de geïnformeerde toestemming van de deelnemer, uitzondering waarover men zich trouwens mag verbazen dat zij niet in de Richtlijn voorkomt: het gaat immers over de gevallen waar de toestemming niet kan gegeven worden wegens de urgentie.

Inderdaad, er zijn gevallen waar het experiment specifiek op de te verstrekken behandeling kan slaan in geval van een urgentietussenkomst en het is duidelijk dat er een fase komt waarin het experiment moet gebeuren op personen die zich in deze situatie bevinden.

Vanaf het ogenblik dat de principereguleerder deze van de geïnformeerde toestemming is (dat wil zeggen van een geschreven toestemming die wordt overhandigd nadat diverse informatie aan de deelnemer of aan zijn vertegenwoordiger werd verstrekt, ja, er zelfs een contact heeft plaatsgehad tussen de deelnemer en zijn vertegenwoordiger en de onderzoeker), zou het zonder een uitzondering onmogelijk zijn een experiment op een persoon uit te voeren in geval van urgentie, zonder voor een uitermate goed aangegeven uitzondering te zorgen.

Daarom is een hoofdstuk van de tekst gewijd aan de experimenten op personen die niet in staat zijn hun toestemming te geven en waarvoor men gezien de urgentie - geen vertegenwoordiger kan vinden die zijn toestemming zou kunnen geven.

Deze uitzondering zal alleen maar in strikte gevallen worden toegepast en waar het absoluut noodzakelijk is dat het experiment plaats heeft op personen die zich in deze toestand bevinden.

Dit type van experiment vereist overigens een specifiek protocol en tevens dat de ethische commissie zich uitdrukkelijk uitspreekt over de uitzondering op de regel van de geïnformeerde toestemming, alvorens er van het experiment sprake kan zijn. Tot slot wordt bepaald dat zo spoedig mogelijk, dat wil zeggen zodra de persoon zijn capaciteit terugvindt of zodra het mogelijk is zijn ver-



consentement éclairé s'appliquent.

### C. L'avis favorable du comité d'éthique

Comme mentionné plus haut, pour qu'une expérimentation puisse commencer, il est nécessaire que son promoteur dispose de l'avis favorable d'un comité d'éthique compétent.

La Directive 2001/20 requiert que, contrairement à la pratique actuelle en Belgique où le promoteur d'une recherche est tenu de demander un avis (que celui-ci soit favorable ou non, d'ailleurs) au comité d'éthique de chacun des sites où il souhaite effectuer l'expérimentation, un «avis unique» soit rendu par pays où l'expérimentation a lieu.

Cette exigence ne pose évidemment pas de problème en cas d'expérimentation monocentrique, c'est-à-dire effectuée selon un même protocole et sur un site unique.

A l'inverse, en vertu de la Directive, le promoteur d'une expérimentation devra donc dorénavant s'adresser à un seul comité d'éthique et l'avis de celui-ci sera valable pour l'ensemble des sites où l'expérimentation a lieu.

Pour une question d'indépendance et de séparation des rôles de chacun, les contacts avec le comité d'éthique doivent avoir lieu avec l'investigateur. Celui-ci est par ailleurs le seul à même de fournir les informations «pratiques» sur le déroulement, les conditions et les participants à l'expérimentation.

Pour néanmoins permettre que l'expérimentation n'ait lieu que dans des sites où il est possible, pratiquement de l'effectuer, la Directive permet que les comités d'éthique attachés aux différents sites se prononcent sur :

- l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs ;
- la qualité des installations ;
- l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la justification de la recherche sur des sujets incapables de donner leur consentement ou dont le consentement ne peut être recueilli du

tegenwoordiger te bereiken, de «gewone» of «normale» regels betreffende de geïnformeerde toestemming van toepassing zijn.

### C. Het gunstig advies van de ethische commissie

Zoals hierboven vermeld, opdat een experiment zou kunnen beginnen, is het nodig dat haar promotor over het gunstig advies van een bevoegde ethische commissie beschikt.

In tegenstelling met de huidige Belgische praktijk waar de promotor van een onderzoek, aan de ethische commissie van elke locatie waar hij een experiment wenst uit te voeren, een advies moet vragen (of dit nu al dan niet gunstig is), vereist Richtlijn 2001/20 dat «één enkel advies» wordt verstrekt door het land waar de experiment plaatsheeft.

Deze voorwaarde vormt natuurlijk geen probleem in geval van een monocentrische experiment, dit wil zeggen een experiment uitgevoerd volgens eenzelfde protocol en binnen één enkele locatie.

Omgekeerd zal de promotor van een experiment zich voortaan krachtens de Richtlijn, dus tot één enkele ethische commissie moeten richten en het advies van deze commissie zal gelden voor het geheel van de locaties waar de experiment heeft plaatsgehad.

Omwille van de onafhankelijkheid en de scheiding van de taken van eenieder, moeten de contacten met de ethische commissie samen met de onderzoeker gebeuren. Deze is overigens de enige persoon die in staat is de «praktische» informatie te verstrekken over het verloop, de voorwaarden en de deelnemers aan de experiment.

Om ervoor te zorgen dat het experiment slechts in die locaties plaatsheeft waar dat mogelijk is, staat de Richtlijn evenwel toe dat de aan de verschillende locaties gebonden ethische commissies zich uitspreken over:

- de geschiktheid of bekwaamheid van de onderzoeker en van zijn medewerkers;
- de kwaliteit van de installaties.
- de gelijkwaardigheid en de volledigheid van de te verstrekken schriftelijke informatie alsook de te volgen procedure om de geïnformeerde toestemming te verkrijgen en de rechtvaardiging van het onderzoek van personen die onbekwaam zijn om hun toestemming te

fait de l'urgence quant à leur participation à un expérimentation;

Cette consultation des comités d'éthique ne doit toutefois pas donner lieu à plusieurs avis et ne peut en aucun cas engendrer un dépassement des délais fixés pour la remise de l'avis unique.

Le système suivant a donc été mis en place dans le projet de loi pour que le promoteur ait un avis unique, rapide et qui tienne compte des avis de tous les comités d'éthique attachés aux sites sur lesquels l'expérimentation se tiendrait si elle avait lieu.

Tout d'abord, une «hiérarchie» est créée entre les comités d'éthique habilités à rendre l'avis unique :

- si un des sites envisagé est un des sept hôpitaux universitaires ou un des deux hôpitaux monodisciplinaires du pays, le promoteur s'adresse obligatoirement au comité d'éthique attaché à ce site ;

- si plusieurs des sites répondent aux critères du paragraphe précédent, le promoteur choisit le comité d'éthique attaché à l'un de ces sites ;

- si aucun des sites envisagés ne correspond aux critères visés plus haut, le promoteur choisit un comité d'éthique attaché à un des sites hospitaliers envisagés ;

- si aucun des sites envisagés n'est un site hospitalier, le promoteur s'adresse au comité d'éthique attaché à un des sites envisagés de son choix, sans autre contrainte.

Ensuite, le texte fixe des délais aux comités d'éthique pour se prononcer.

Ces délais ont été établis de façon à ce que la Belgique puisse conserver un statut extrêmement concurrentiel en matière de recherche : en effet, la Directive impose que l'avis unique soit rendu dans les 60 jours qui suivent la demande et le projet de loi permet que l'avis soit rendu, au plus tôt, dans les 15 jours suivant l'introduction de la demande et au plus tard dans les 28 jours de l'introduction de cette demande.

verlenen of wiens toestemming niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid wat hun deelname aan een experiment betreft;

Het raadplegen van de ethische commissies moet echter geen aanleiding geven tot verschillende adviezen en mag in geen geval een overschrijding doen ontstaan van de termijnen die men voor de indiening van het enige advies had vastgesteld.

Opdat de promotor snel één enkel advies zou hebben dat rekening houdt met de adviezen van al de ethische commissies die aan de locaties verbonden zijn waar het experiment zou plaatshebben indien zij plaats had, werd in het ontwerp aldus volgend systeem opgesteld.

Voor alles wordt er een «hiërarchie» georganiseerd tussen de ethische commissies die bevoegd en gerechtigd zijn om het enige advies te verstrekken:

- als één van de beoogde locaties, één van de zeven universitaire ziekenhuizen is of één van beide monodisciplinaire ziekenhuizen van het land, dan moet de promotor zich verplicht tot de ethische commissie wenden die aan deze locatie verbonden is;

- als verschillende locaties aan de criteria van vorige paragraaf beantwoorden, dan kiest de promotor de ethische commissie die aan één van deze locaties verbonden is;

- als geen enkele van de beoogde locaties aan hierboven bedoelde criteria beantwoordt, dan kiest de promotor een ethische commissie die verbonden is aan één van de beoogde ziekenhuislocaties;

- als geen enkele van de beoogde locaties een ziekenhuislocatie is, dan wendt de promotor zich tot de ethische commissie die aan één van de beoogde locaties van zijn keuze verbonden is, zonder enige andere verplichting.

Vervolgens stelt de tekst de termijnen vast waarover de ethische commissies beschikken om zich uit te spreken.

Deze termijnen werden zo opgesteld dat België op onderzoeksgebied een uitermate concurrerend statuut kan behouden: inderdaad, de Richtlijn legt op dat het enige advies wordt verstrekt binnen de 60 dagen die op de aanvraag volgen en het wetsontwerp staat toe dat het advies op z'n vroegst wordt verstrekt binnen de 15 dagen die op het indienen van de aanvraag volgen en op z'n laatst binnen de 28 dagen van de indiening van deze aanvraag.

Concrètement, les délais suivants sont prévus :

- en cas d'essai de phase 1, l'avis unique sera rendu dans les 15 jours suivant l'introduction du dossier ;
- dans les autres cas d'expérimentation, en ce compris les expérimentations multicentriques, l'avis sera rendu au plus tard dans les 28 jours qui suivent l'introduction du dossier ;
- enfin, le Roi prévoira une procédure accélérée, soumise à des redevances plus importantes, par laquelle l'avis unique sera rendu dans un délai de 15 jours suivant l'introduction de la demande.

En cas d'essai multicentrique, le délai de 28 jours se décompose comme suit :

Le comité habilité à remettre l'avis unique rend son avis sur le protocole et le communique aux autres comités concernés pour avis sur les trois points cités plus haut dans un délai de 20 jours suivant l'introduction de la demande. Ces comités disposent de 5 jours pour se prononcer, par oui ou par non, sur les trois points reflétant la capacité du site à accueillir l'expérimentation et pour communiquer leur avis au comité qui a effectué la demande.

Ce dernier achève alors la rédaction de l'avis unique et le communique au demandeur dans un délai de trois jours suivant l'expiration du délai imposé aux comités d'éthique non habilités à remettre l'avis unique.

Ces délais ne s'appliquent toutefois pas en cas d'essais cliniques impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulothérapie somatique ou des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

Notons que le raccourcissement des délais conformément à ce que permet la Directive et dans une mesure raisonnable n'entame évidemment pas la sécurité du patient. Il faut souligner que dans certains pays – au Canada, par exemple –, les comités d'éthique se prononcent dans des délais de 72 heures après avoir reçu la demande !

Le texte prévoit par ailleurs de nouveaux moyens pour les comités d'éthique afin que ceux-ci soient en mesure,

Concreet werden volgende termijnen vastgesteld:

- in geval van een proef van fase 1, zal het enige advies verstrekt worden binnen de 15 dagen volgend op de indiening van het dossier;
- in de andere gevallen van experimenten, daarbij inbegrepen de multicentrische experimenten, zal het advies op z'n laatst worden verstrekt binnen de 28 dagen die op de indiening van het dossier volgen;
- en ten slotte zal de Koning een versnelde procedure bepalen die aan belangrijker bijdragen of retributies onderworpen is, een procedure waardoor het enige advies binnen een termijn van 15 dagen volgend op de indiening van de aanvraag verstrekt zal worden.

In geval van een multicentrische experiment, wordt de termijn van 28 dagen als volgt onderverdeeld:

De commissie die bevoegd is om het enige advies te geven, verstrekt haar advies over het protocol en deelt het aan de andere betrokken commissies mee voor advies over de drie hierboven vermelde punten, binnen een termijn van 20 dagen volgend op de indiening van de aanvraag. Deze commissies beschikken over 5 dagen om zich uit te spreken, met ja of neen, over de drie punten die de bevoegdheid of bekwaamheid van de locatie weergeven om de experiment op te nemen en om hun advies door te geven aan de commissie die de aanvraag heeft gedaan.

Deze laatste commissie beëindigt dan het opstellen van het enige advies en deelt het mee aan de aanvrager binnen een termijn van drie dagen volgend op het verstrijken van de termijn die werd opgelegd aan de ethische commissies die niet gerechtigd zijn om het enige advies te geven.

Deze termijnen zijn echter niet van toepassing in geval van klinische proeven die gentherapie en somatische celtherapiegeneesmiddelen of geneesmiddelen met genetisch gemodificeerde organismen impliceren.

Laten we er goed op letten dat de inkorting van de termijnen, conform met wat de Richtlijn toelaat en in redelijke mate, natuurlijk de veiligheid van de patiënt niet aantast. Men moet onderlijnen dat in bepaalde landen bijvoorbeeld Canada, de ethische commissies zich binnen een termijn van 72 uur na ontvangst van de aanvraag uitspreken!

De tekst voorziet overigens in nieuwe middelen voor de ethische commissies, opdat deze in de praktijk in staat

en pratique, de se réunir et de remettre leurs avis à temps.

Enfin, ce sont ces délais raccourcis qui permettent à la Belgique de rester concurrentielle en matière de recherche. Or, le développement de la médecine et l'accès, pour les patients, aux soins les plus modernes et aux technologies les plus récentes passent par le développement de la recherche médicale et, en particulier, des essais cliniques. Il est donc nécessaire de promouvoir les essais cliniques en Belgique et de permettre à notre pays de garder son statut compétitif en la matière, tant pour ce qui concerne le *know-how* belge que les emplois qualifiés que la recherche génère.

Indirectement, donc, c'est le bénéfice des patients belges que de garder une position aussi concurrentielle en la matière.

Enfin, précisons que l'avis favorable ne peut en aucun cas être tacite : c'est la sécurité du patient que le comité d'éthique vérifie.

#### D. L'autorisation de l'autorité compétente

Ce chapitre ne concerne que les essais cliniques, c'est-à-dire les expérimentations effectuées avec des médicaments.

La Directive impose que, préalablement au début de tout essai clinique, une autorisation soit rendue par l'autorité compétente, c'est-à-dire par le ministre ayant la Santé publique dans ses attributions.

Les délais imposés par le texte sont identiques à ceux qui s'imposent aux comités d'éthique de façon à ce que le bénéfice retiré de la rapidité de prononciation des comités d'éthique puisse continuer à exister, même en cas de besoin d'une autorisation.

Par ailleurs, et même si certains documents, comme le protocole, doivent être soumis à la fois aux comités d'éthique et à l'autorité compétente, il est prévu que les points analysés par les uns ne soient pas les mêmes que ceux qu'examine l'autre.

zouden zijn bijeen te komen en hun advies op tijd te verstrekken.

Tenslotte zijn het deze verkorte termijnen die ervoor zorgen dat België op het gebied van onderzoek concurrentieel blijft. Welnu, de ontwikkeling van de geneeskunde en de toegang voor de patiënten tot de meest moderne zorgen en de meest recente technologieën, gaat via de ontwikkeling van het medisch onderzoek en bijzonderlijk via de klinische experimenten. Het is dus noodzakelijk de klinische experimenten in België te bevorderen en ervoor te zorgen dat ons land zijn competitief statuut ter zake bewaart, zowel betreffende de *know-how* als de gekwalificeerde betrekkingen die het onderzoek met zich meebrengt.

Onrechtstreeks is het dus in het belang van de Belgische patiënten om op dit gebied een zo concurrentieel mogelijke positie te handhaven.

Laten we tot slot nog preciseren dat het gunstig advies in geen enkel geval stilzwijgend mag gebeuren: want de ethische commissie gaat de veiligheid van de patiënt na.

#### D. De toestemming van de bevoegde overheid

Dit hoofdstuk betreft enkel de klinische proeven, dit wil zeggen de experimenten die met geneesmiddelen worden verricht.

De Richtlijn legt op dat, alvorens er van een klinische proef sprake kan zijn, de bevoegde overheid toestemming moet geven, te weten de minister die bevoegd is voor Volksgezondheid.

De termijnen die de tekst oplegt, zijn gelijk aan deze die voor de ethische commissies gelden, zo, dat het voordeel dat uit de snelheid van uitspraak van de ethische commissies wordt gehaald, blijft bestaan, zelfs in het geval er een toestemming nodig is.

Voor het overige en zelfs indien er bepaalde documenten, zoals het protocol, tegelijkertijd aan de ethische commissies en aan de bevoegde overheid voorgelegd moeten worden, is voorzien dat de punten die door de enen worden onderzocht, niet dezelfde punten zijn die de andere onderzoekt.

E. Procédure en cas de modification dans la conduite d'une expérimentation

Il peut arriver qu'au cours de l'expérimentation, les investigateurs s'aperçoivent d'éléments nouveaux qui justifieraient une modification du protocole.

Si ces modifications sont substantielles et qu'elles sont de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques appuyant le déroulement de l'expérimentation ou si, de manière plus générale, elles sont considérées comme significatives, le promoteur doit soumettre le protocole tel qu'il souhaite le modifier au comité d'éthique et à l'autorité compétente.

Ceux-ci se prononcent dans les mêmes délais et dans les mêmes conditions que lorsqu'ils analysent un nouveau protocole.

Le comité d'éthique peut alors rendre un avis favorable ou un avis défavorable alors que l'autorité compétente peut également formuler des objections motivées auxquelles le promoteur doit se plier à moins de renoncer à modifier le protocole comme demandé.

Ces procédures ne dispensent bien évidemment pas le promoteur de prendre les mesures urgentes qui s'avèreraient nécessaires pour continuer à assurer la sécurité des participants en toutes circonstances.

F. Procédure en cas de fin d'une expérimentation

Lorsque l'expérimentation est terminée, le promoteur est tenu d'en aviser le comité d'éthique qui a rendu l'avis favorable unique dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'expérimentation.

Ce délai est abrégé à 15 jours en cas d'arrêt anticipé de l'expérimentation pour quelle cause que ce soit et le promoteur doit, dans ce cas, expliciter les raisons de l'arrêt anticipé au comité.

E. Procedure in geval van wijziging in het voeren van een experiment

Het kan gebeuren dat de onderzoekers in de loop van het experiment nieuwe elementen bemerken die een wijziging van het protocol zouden rechtvaardigen.

Indien deze wijzigingen substantieel zijn en van die aard dat zij «incidenties» of een weerslag hebben op de veiligheid van de deelnemers of dat zij de interpretatie van de wetenschappelijke stukken wijzigen, interpretatie die op het verloop van het experiment steunt of dat deze wijzigingen, over het algemeen, als significant worden beschouwd, moet de promotor het protocol aan de ethische commissie en aan de bevoegde overheid voorleggen, zoals hij het wil wijzigen.

Deze instanties beslissen binnen dezelfde termijnen en onder dezelfde voorwaarden als op het moment dat zij een nieuw protocol onderzoeken.

De ethische commissie mag dan een gunstig advies verstrekken of een ongunstig advies, terwijl de bevoegde overheid eveneens gemotiveerde bezwaren mag opperen, waar de promotor zich moet naar schikken, tenzij hij het protocol niet langer wil wijzigen zoals gevraagd.

Deze procedures stellen de promotor vanzelfsprekend niet vrij van de verplichting om de dringende maatregelen te nemen die nuttig zouden blijken om de veiligheid van de deelnemers in alle omstandigheden te waarborgen.

F. Procedure in geval van beëindiging van een experiment

Als het experiment beëindigd is, moet de promotor de ethische commissie daarvan op de hoogte stellen, de ethische commissie die het enig gunstig advies heeft verstrekt binnen een termijn van 90 dagen volgend op het einde van het experiment.

Deze termijn wordt verkort tot 15 dagen in geval van een vervroegde beëindiging van het experiment, om het even om welke reden, en de promotor moet in dit geval de redenen voor de vervroegde beëindiging aan de commissie expliciteren of uitdrukkelijk formuleren.



### G. Procédure en cas de suspension ou d'interdiction d'une expérimentation

L'autorité compétente est habilitée à suspendre ou à interdire la poursuite de l'expérimentation dans certains cas.

Ces cas se résument comme suit :

- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des raisons objectives de croire que les conditions de la délivrance de l'avis favorable ou de l'autorisation selon le cas ne sont plus réunies ;
- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des doutes sur la sécurité de l'expérimentation ;
- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des doutes quant au bien-fondé scientifique de l'expérimentation ;
- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente estime qu'un des intervenants dans l'expérimentation ne répond plus aux obligations qui lui incombent.

Dans ces éventualités, le comité d'éthique ou l'autorité compétente informent le promoteur de leurs doutes, voire d'un plan d'action à mettre en oeuvre et celui-ci dispose, sauf en cas d'urgence, d'une semaine pour répondre aux interrogations significatives.

Si l'autorité compétente décide de suspendre ou d'interdire la poursuite de l'expérimentation, elle en informe immédiatement les autorités compétentes des autres États membres de l'Union européenne, la Commission européenne et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments en cas d'essai clinique.

### H. Fabrication, importation, distribution, étiquetage et vérification de conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux

Ces trois chapitres sont applicables en cas d'expérimentation avec des médicaments expérimentaux, c'est-à-dire avec des médicaments qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché pour la forme, la dose, l'indication ou le conditionnement utilisé dans l'expérimentation.

### G. Procedure in geval van opschorting of verbod op een experiment

De bevoegde overheid is gerechtigd om in bepaalde gevallen de voortzetting van een experiment op te schorten.

Deze gevallen laten zich samenvatten als volgt:

- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft objectieve redenen om te denken dat de voorwaarden van afgifte van het gunstig advies of van de toestemming, naar gelang het geval, niet meer vervuld zijn;
- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft bedenkingen over de veiligheid van het experiment;
- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft bedenkingen over de wetenschappelijke gegrondheid van het experiment;
- De ethische commissie of de bevoegde overheid is van mening dat één van de actoren in het experiment, niet meer beantwoordt aan de verplichtingen die hem zijn opgelegd.

In die gevallen brengt de ethische commissie of de bevoegde overheid de promotor op de hoogte van hun bedenkingen, ja, zelfs van een actieplan dat moet worden aangewend én de promotor beschikt, behalve in geval van urgentie, over één week om op de meegeerde vragen te antwoorden.

Als de bevoegde overheid beslist de voortzetting van het experiment op te schorten of te verbieden, brengt zij de bevoegde overheden van de andere Lidstaten van de Europese Unie, de Europese Gemeenschap en in geval van een klinische proef, het Europees bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, daarvan onmiddellijk op de hoogte.

### H. Vervaardiging, invoer, verdeling, etikettering en toetsing van de conformiteit met de goede klinische praktijken en met de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek

Deze drie hoofdstukken zijn van toepassing in geval van een experiment met geneesmiddelen voor onderzoek, te weten met geneesmiddelen die niet genieten van een toestemming om op de markt gebracht te worden wat betreft de vorm, de dosis, de indicatie of de verpakking die in het experiment wordt gebruikt.

Tout d'abord, les substances ainsi utilisées requièrent une autorisation de fabrication. Celle-ci est accordée pour autant que certaines conditions soient remplies dont la plupart sont celles fixées par *l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation*.

Des critères spécifiques relatives au conditionnement et à l'étiquetage seront fixées par le Roi.

Enfin, conformément aux prescrits de la Directive, le texte fixe des règles relatives au contrôle du respect des bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de fabrication.

Celles-ci seront, en complément aux règles nationales déjà existantes, fixées par le Roi sur base des lignes directrices qui sont déjà ou seront édictées par la Commission européenne.

Une inspection européenne est également possible.

#### I. Notification des événements indésirables et des effets indésirables graves

Les événements indésirables se définissent comme «toute réaction nocive et non désirée liée à une expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un médicament expérimental, quelle que soit la dose utilisée».

Les effets indésirables graves sont, quant à eux, «tout effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives à l'expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un essai, avec les informations relatives au produit».

Les deux chapitres qui abordent ces points imposent certaines obligations à l'investigateur responsable du site où des tels effets ou événements surviendraient. L'investigateur est tenu de signaler au promoteur ces événements ou effets indésirables, de tenir à jour des registres détaillés relevant ceux-ci et, en cas de décès d'un participant consécutivement à un effet ou à un événement indésirable, de notifier ce fait et toutes les informations utiles à ce sujet au comité d'éthique et à l'autorité compétente. Une information à l'échelle européenne est également prévue pour les cas d'effets indésirables graves.

Voor alles vereisen de aldus aangewende substanties een toestemming om vervaardigd te worden. Deze toestemming wordt verleend, voor zover dat bepaalde voorwaarden vervuld zijn, waarvan de meeste deze zijn die werden bepaald door het *koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen*.

Wat de verpakking en de etikettering betreft, zal de Koning de specifieke criteria bepalen.

En tot slot, conform de eisen van de Richtlijn, bepaalt de tekst de regels betreffende het toezicht op de eerbiediging van de goede klinische praktijken en de goede praktijken van vervaardiging.

Ter aanvulling van de al bestaande nationale regels, zal de Koning deze regels bepalen op basis van de richtlijnen die de Europese Commissie reeds heeft uitgevaardigd of nog zal uitvaardigen.

Een Europees toezicht is eveneens mogelijk.

#### I. Rapportage van ongewenste voorvallen en van ernstige ongewenste bijwerkingen

De ongewenste voorvallen worden omschreven als «elke schadelijke en ongewenste reactie die verband houdt met een experiment en als het een experimenteel geneesmiddel betreft, om het even de aangewende dosis».

De ernstige ongewenste bijwerkingen zijn, wat hen betreft, «elke ongewenste bijwerking waarvan de aard of de ernst niet overeenstemmen met de informatie over het experiment en, als het over een proef gaat, met de informatie over het product».

Beide hoofdstukken die deze punten behandelen, leggen aan de onderzoeker die verantwoordelijk is voor de locatie waar dergelijke bijwerkingen of voorvallen zich zouden voordoen, bepaalde verplichtingen op. De onderzoeker moet deze ongewenste voorvallen of bijwerkingen aan de promotor melden, hij moet de gedetailleerde registers bijhouden die op deze voorvallen of bijwerkingen wijzen en in geval van overlijden van een deelnemer als gevolg van een bijwerking of een ongewenst voorval, dit feit aan de ethische commissie en aan de bevoegde overheid bekendmaken én alle informatie die daaromtrent nuttig is. Voor de gevallen van ernstige ongewenste bijwerkingen wordt eveneens in een informatie op Europese schaal voorzien.

Une liste annuelle des suspicions d'effets ou d'événements indésirables est également tenue à jour et mise à la disposition des autorités.

#### J. Responsabilités et assurances

Cet article impose au promoteur d'assumer toutes les responsabilités liées à l'expérimentation et de s'assurer pour couvrir ces responsabilités.

Le promoteur est tenu de couvrir les cas de responsabilité avec ou sans faute de tous les intervenants dans l'expérimentation.

Il a en effet été choisi que, dans tous les cas, les participants soient protégés le mieux possible. Cette option correspond d'ailleurs à une pratique déjà existante.

Ces dispositions ne portent pas préjudice à la possibilité, pour le promoteur, de se retourner ensuite contre des tiers en cas de faute.

#### K. Dispositions financières

La loi établit d'abord le principe de la redevance à l'autorité compétente et de la rétribution au comité d'éthique, redevance dont le montant sera fixé par le Roi et dont il est indispensable d'apporter la preuve pour que le dossier de demande d'autorisation ou d'avis favorable soit examiné.

Il est en effet indispensable que les nouvelles charges qui pèsent sur les services administratifs et sur les comités d'éthique soient rétribuées et ce, d'autant plus que les délais fixés par le texte sont très brefs.

C'est pourquoi il est prévu que les redevances payées par les promoteurs à l'autorité compétente soient destinées, d'une part, aux services administratifs qui seront amenés à gérer les autorisations de l'autorité compétente et d'autre part, à financer les comités d'éthique.

Les missions des comités d'éthique seront par ailleurs financées par le biais d'une rétribution qui leur sera versée directement.

Een jaarlijks terugkerende lijst met vermoedens van ongewenste bijwerkingen of voorvallen wordt eveneens bijgehouden en ter beschikking van de overheden gesteld.

#### J. Aansprakelijkheid en verzekeringen

Dit artikel schrijft de promotor voor, alle aansprakelijkheid op zich te nemen die met de experimenten verband houdt.

De promotor moet de gevallen van aansprakelijkheid met of zonder fout van alle actoren in het experiment dekken.

Er werd inderdaad voor geopteerd dat de deelnemers in al de gevallen zo goed mogelijk beschermd worden. Deze optie beantwoordt trouwens aan een reeds bestaande praktijk.

Deze bepalingen doen geen afbreuk aan de mogelijkheid voor de promotor om zich vervolgens in geval van fout tegen derden te keren.

#### K. Financiële bepalingen

De wet stelt in de eerste plaats het principe van de bijdrage aan de bevoegde overheid en van de retributie aan de ethische commissie, bijdrage waarvan de Koning het bedrag zal bepalen en waarvoor het onontbeerlijk is het bewijs aan te voeren, opdat het dossier met de aanvraag voor een toestemming of voor een gunstig advies onderzocht zou worden.

Het is absoluut noodzakelijk dat de bijkomende belasting voor de administratieve diensten en de ethische comités zou worden vergoed, en dit *a fortiori* gelet op de zeer korte termijn die in de tekst zijn vastgesteld.

Om deze reden wordt voorzien dat de bijdragen die door de promotoren zullen worden betaald, zullen bestemd zijn voor enerzijds de administratieve diensten die de aanvragen zullen beheren en anderzijds de financiering van de ethische comités.

De opdrachten van de ethische comités zullen daarboven worden gefinancierd door een retributie die aan deze rechtstreeks betaalbaar is.

#### L. Dispositions relatives à la recherche académique

Le considérant n° 14 de la Directive prévoit notamment que «des essais cliniques non commerciaux conduits par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique peuvent être très bénéfiques pour les patients concernés.» .

Dès le moment où la recherche académique est très poussée dans notre pays, il était souhaitable de prévoir, dans l'esprit du considérant n°9 de la Directive, quelques exceptions aux principes édictés dans la loi mais qui, s'ils étaient applicables aux chercheurs «non commerciaux», ne permettraient pas que ce type de recherche continue à exister.

Il est évident qu'aucune des exceptions prévues ne remettent en cause la sécurité du patient puisque celle-ci ne saurait être différente selon que la recherche est commerciale ou académique, d'une part, pour une question de principe et d'autre part parce qu'une telle exception tuerait, à terme, la recherche académique.

Il importait tout d'abord de définir ce qu'est une recherche non-commerciale : la définition choisie est axée à la fois sur le type de promoteur de l'expérimentation et sur l'expérimentation elle-même.

En effet, une condition de base est tout d'abord exigée dans le chef du promoteur : celui-ci doit être :

- soit une université ;
- soit un hôpital universitaire ;
- soit un des deux fonds nationaux de recherche scientifique ou un fonds qui dépend de l'un de ces fonds ;
- soit un organisme sans but lucratif, dont l'objet social est principalement la recherche scientifique, qui en fait la demande et qui est reconnu par le Roi après avis du Comité consultatif de Bioéthique.

D'autre part, pour qu'une expérimentation soit reconnue comme non commerciale, deux conditions sont requises qui sont propres à l'expérimentation dont question.

- d'abord, le détenteur du brevet ou de la marque déposée du produit sur lequel porte l'expérimentation ne peut être, ni directement, ni indirectement, le promoteur de l'expérimentation ;

#### L. Bepalingen betreffende het academisch onderzoek

Overweging nr. 14 van de Richtlijn voorziet in het bijzonder dat «de niet commerciële klinische proeven die door onderzoekers worden geleid zonder de medewerking van de farmaceutische industrie, voor de betrokken patiënten zeer weldoend kunnen zijn».

Gegeven het feit dat het academisch onderzoek in ons land ver is doorgedreven, was het wenselijk, geheel in de geest van de negende overweging van de Richtlijn, te voorzien in enkele uitzonderingen op de in de wet vastgestelde principes, maar principes die, als ze op de «niet commerciële» onderzoekers van toepassing waren, het voortbestaan van dit type van onderzoek zouden verhinderen.

Het is duidelijk dat geen enkele van de voorziene uitzonderingen de veiligheid van de patiënt op losse schroeven zetten, vermits deze veiligheid niet zou kunnen verschillen naar gelang het onderzoek commercieel of academisch is; enerzijds is dit een kwestie van principe en anderzijds zou zo'n uitzondering het academisch onderzoek op termijn kapotmaken.

Het kwam er dus voor alles op aan te bepalen wat een niet-commercieel onderzoek is: de gekozen definitie is tegelijkertijd op het type van promotor van het experiment en op het experiment zelf gericht.

Inderdaad, allereerst wordt er een basisvoorwaarde gesteld in hoofde van de promotor: de promotor moet zijn:

- ofwel een universiteit;
- ofwel een universitair ziekenhuis;
- ofwel één van beide nationale fondsen voor wetenschappelijk onderzoek of een fonds dat afhangt van één van deze fondsen;
- ofwel een instelling zonder winstoogmerk, waarvan het maatschappelijk doel voornamelijk in het wetenschappelijk onderzoek is gelegen, een instelling die de aanvraag indient en die door de Koning wordt erkend, na advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek.

Anderzijds zijn er voor een experiment, zij het een die als niet-commercieel wordt erkend, twee voorwaarden vereist die eigen zijn aan het experiment waarvan sprake:

- in de eerste plaats mag de houder van het octrooi (brevet) of van het gedeponeed merk van het product waarop het experiment slaat, noch rechtstreeks, noch onrechtstreeks de promotor van het experiment zijn ;

– ensuite, c'est le promoteur qui exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données qui en résultent.

Pour les expérimentations qui répondent à ces trois critères, les exceptions suivantes aux règles du projet de loi s'appliquent :

– Le promoteur est dispensé du paiement des redevances prévues pour l'autorité compétente et pour le comité d'éthique ;

– Le promoteur qui effectue une expérimentation avec un médicament déjà enregistré ne doit pas remettre à l'autorité compétente de dossier chimico-pharmaceutique conforme à l'arrêté royal de 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

– De promoteur qui n'est pas le détenteur du brevet sur le médicament ne dispose, en effet, pas de toutes les informations nécessaires à la constitution de ce dossier et puisque le médicament est déjà enregistré, la sécurité des participants n'est pas remise en cause.

– En cas d'essai avec des médicaments expérimentaux, le Roi peut dispenser l'essai non commercial des exigences en matière de fabrication, d'importation, de distribution ou d'étiquetage des médicaments expérimentaux.

En cas d'expérimentation non-commerciale, une dérogation est apportée au principe selon lequel un pharmacien hospitalier ne peut préparer et distribuer ses produits que pour l'hôpital au sein duquel il travaille.

– vervolgens is het de promotor die de rechten van intellectuele eigendom uitoefent op het ontwerp van het experiment, op de realisatie ervan en op de gegevens die eruit voortvloeien.

Voor de experimenten die aan deze drie criteria beantwoorden, zijn de volgende uitzonderingen op de regels van het wetsontwerp van toepassing:

– De promotor is vrijgesteld van het betalen van bijdragen die voor de bevoegde overheid en voor de ethische commissie voorzien zijn.

– De promotor die een experiment uitvoert met een geneesmiddel dat al geregistreerd is, moet aan de bevoegde overheid geen chemico-farmaceutisch dossier overhandigen, overeenkomstig het koninklijk besluit van 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen.

– De promotor die geen houder is van een octrooi op het geneesmiddel, beschikt inderdaad niet over alle informatie die nodig is om dit dossier samen te stellen en vermits het geneesmiddel al geregistreerd is, staat de veiligheid van de deelnemers buiten kijf.

– In geval van experimenten met geneesmiddelen voor onderzoek, kan de Koning het niet-commercieel experiment vrijstellen van de vereisten op het gebied van vervaardiging, invoer, verdeling en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek.

In het geval van een niet-commercieel experiment, wordt een afwijking aangebracht aan het principe volgens hetwelk een ziekenhuisapotheker zijn producten enkel mag vervaardigen en verdelen voor het ziekenhuis waarbinnen hij werkt.



**COMMENTAIRE DES ARTICLES**

## CHAPITRE I

**Disposition générale**Article 1<sup>er</sup>

Cet article n'appelle pas de commentaire.

## CHAPITRE II

**Définitions et champ d'application**

## Art. 2

Cet article reprend les définitions des termes utilisés dans la loi.

La plupart des définitions sont celles de la Directive 2001/20.

Certaines ont nécessairement été adaptées en raison du fait qu'il s'agit ici d'un texte national.

Ainsi, la définition de l'autorité compétente ou du médicament.

De plus, certains ajouts ont été effectués puisque le texte s'applique non seulement aux essais en matière de médicaments, mais aussi aux expérimentations sur la personne humaine « hors médicaments ». C'est pourquoi la notion « d'expérimentation » est ajoutée à la notion « d'essai » ; elle englobe l'ensemble des essais définis dans la Directive 2001/20 et couvre en outre les investigations sur la personne humaine effectuées avec d'autres moyens que les médicaments.

La notion d'expérimentation non-commerciale a également été ajoutée, afin que puisse être mise en œuvre « l'exception académique » prévue dans le considérant numéro 14 de la Directive 2001/20.

A ce sujet, une condition de base est tout d'abord exigée dans le chef du promoteur : celui-ci doit être :

- soit une université,
- soit un hôpital universitaire,
- soit un des deux fonds nationaux de recherche scientifique ou un fonds qui dépend de l'un de ces fonds ;

**ARTIKELSGEWIJZE COMMENTAAR**

## HOOFSTUK I

**Algemene bepaling**

## Artikel 1

Dit artikel behoeft geen commentaar.

## HOOFDSTUK II

**Definities en toepassingsgebied**

## Art. 2

Dit artikel herneemt de bepalingen van de in de wet gebruikte termen.

De meeste van de bepalingen zijn deze van de Richtlijn 2001/20.

Sommige werden noodzakelijkerwijs aangepast wegens het feit dat het hier een nationale tekst betreft.

Aldus de bepaling van de bevoegde overheid of van het geneesmiddel.

Bovendien werden er bepaalde toevoegingen aangebracht, vermits de tekst niet alleen van toepassing is op de proefnemingen op het gebied van geneesmiddelen, maar ook op proefnemingen op natuurlijk persoon « buiten geneesmiddelen ». Daarom wordt het begrip « proefneming » toegevoegd aan het begrip « proef » ; het omvat het geheel van de proeven bepaald in Richtlijn 2001/20 en het dekt daarenboven de onderzoeken op natuurlijk persoon die met andere middelen dan geneesmiddelen worden uitgevoerd.

Het begrip niet-commerciële proefneming werd eveneens toegevoegd, opdat men « de academische uitzondering », waarin de veertiende overweging van Richtlijn 2001/20 voorziet, zou kunnen aanwenden.

In dit verband, wordt er in hoofde van de promotor vooreerst een basisvoorwaarde gesteld, de promotor moet zijn:

- ofwel een universiteit,
- ofwel een universitair ziekenhuis,
- ofwel één van beide nationale fondsen voor wetenschappelijk onderzoek of een fonds dat afhangt van één van deze fondsen,

– soit un organisme sans but lucratif, dont l'objet social est principalement la recherche scientifique, qui en fait la demande et qui est reconnu par le Roi après avis du Comité consultatif de Bioéthique. (on pense, par exemple, aux organisations internationales ou européennes qui disposent d'un siège en Belgique et qui se concentrent sur la lutte contre certaines maladies, comme le cancer).

Deux conditions sont également requises (les trois conditions sont en effet cumulatives), qui sont propres à l'expérimentation dont question :

– d'abord, le détenteur du brevet ou de la marque déposée du produit sur lequel porte l'expérimentation ne peut être, ni directement, ni indirectement, le promoteur de l'expérimentation ;

– ensuite, c'est le promoteur qui exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données qui en résultent.

Enfin, dès le moment où la Directive impose dorénavant une mission importante et obligatoire aux comités d'éthique, il était important de définir ceux-ci dans le cadre de la présente loi.

Deux types de comités éthiques sont ainsi habilités à remplir les missions prévues dans la présente loi :

Tout d'abord, les comités d'éthique hospitaliers qui existent déjà en vertu de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux ;

Ensuite, des comités d'éthique non hospitaliers sont agréés par le ministre, sur demande d'une faculté de médecine ou d'une société de médecine générale, pour autant qu'ils remplissent les critères de composition fixés par la loi et qu'ils soient attachés à une faculté de médecine ou à une société de médecine générale. Il est à noter que celles-ci ne peuvent, chacune, demander l'agrément que d'un seul comité d'éthique.

Enfin, de façon à ce que seuls les comités pouvant justifier d'une certaine expérience en la matière soient habilités à se prononcer dans le cadre du projet de loi, il est exigé, pour qu'un comité soit habilité à rendre l'avis unique, tant dans le cadre d'un essai monocentrique que d'une expérimentation multicentrique, qu'il puisse prou-

– ofwel een instelling zonder winstoogmerk, waarvan het maatschappelijk doel voornamelijk in het wetenschappelijk onderzoek is gelegen, een instelling die de aanvraag indient en die door de Koning wordt erkend, na advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (men denkt hier bijvoorbeeld aan de internationale of Europese organisaties die in België over een zetel beschikken en die zich toeleggen op de strijd tegen bepaalde ziektes, zoals kanker).

Er zijn nog twee voorbeelden vereist (de drie voorwaarden kunnen inderdaad gecumuleerd worden), die eigen zijn aan de proefneming waarvan sprake:

– in de eerste plaats mag de houder van het octrooi (brevet) of van het gedeponeerd merk van het product waarop de proefneming slaat, noch rechtstreeks, noch onrechtstreeks de promotor van de proefneming zijn;

– vervolgens is het de promotor die de rechten van intellectuele eigendom uitoefent op het ontwerp van de proefneming, op de realisatie ervan en op de gegevens die eruit voortvloeien.

Tot slot, vanaf het moment dat de Richtlijn voortaan een belangrijke en verplichte opdracht aan de ethische commissies oplegt, was het belangrijk deze in het kader van deze wet te omschrijven.

Twee types van ethische commissies worden aldus bevoegd verklaard om de opdrachten te vervullen die in deze wet bepaald zijn:

Voor alles de ethische ziekenhuiscommissies die reeds bestaan krachtens de wet van 7 augustus 1987 op de ziekenhuizen;

Vervolgens de ethische niet-ziekenhuiscommissies die door de minister zijn erkend, op verzoek van een geneeskundefaculteit of van een vereniging van algemene geneeskunde, voor zover zij voldoen aan de criteria van samenstelling die door de wet gefixeerd zijn en dat zij aan een geneeskundefaculteit of aan een vereniging van algemene geneeskunde verbonden zijn. Er dient opgemerkt dat deze ieder slechts de officiële goedkeuring (toestemming) van één enkele ethische commissie mogen vragen.

Zo, opdat enkel de commissies die een zekere ervaring in de materie kunnen rechtvaardigen, zouden bevoegd verklaard worden om zich in het kader van het wetsontwerp uit te spreken, wordt geëist, opdat een commissie zou gemachtigd worden om het enige advies te verstrekken, dat de commissie, zowel in het kader van

ver qu'il a examiné au moins 20 nouveaux protocoles l'année qui précède.

Ces choix ont été effectués en suivant l'avis du Comité consultatif de Bioéthique cité plus haut.

Enfin, puisque le projet de loi établit, dans les procédures relatives à l'avis du comité d'éthique et à l'autorisation de l'autorité compétente, une différence entre les essais de phase I et les autres expérimentations, une définition d'un «essai de phase I» a été ajoutée par rapport à la Directive.

En pratique, et même seule la phase I est spécifiquement définie dans le projet de loi, on distingue quatre phases dans une expérimentation sur la personne humaine.

La phase I, comme le mentionne la définition reprise dans le projet de loi, a pour objectif «d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique chez l'homme». Ces essais incluent un petit nombre de volontaires sains et l'exposition à la substance testée est courte. On parle d'essais et on d'expérimentation car il s'agit d'une phase propre aux médicaments.

La phase II se fait sur un petit nombre de malades, si possible sur un groupe homogène et ses objectifs peuvent se synthétiser comme suit : mettre en évidence l'efficacité thérapeutique, déterminer la posologie, mettre en évidence les facteurs pouvant modifier la cinétique, mettre en évidence les effets indésirables à court terme.

La phase III nécessite un nombre plus important de malades (il s'agira donc d'une expérimentation multicentrique et les groupes de participants en sont plus homogènes) et elle vise à confirmer et à étendre les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi de ce qui fait l'objet de l'expérimentation. D'autre part, la phase III permet de tester le bilan efficacité/sécurité à moyen et long terme, d'étudier les effets indésirables les plus fréquents et d'observer les caractéristiques propres au médicament (interactions avec d'autres médicaments, réaction selon, par exemple, l'âge de la personne traitée etc.).

La phase IV a lieu après l'autorisation de mise sur le marché et dans les indications prévues dans cette même

een monocentrische proef als binnen een multicentrische proefneming, kan bewijzen dat zij gedurende het vorige jaar ten minste 20 nieuwe protocollen heeft onderzocht.

Het advies van het hoger vermeldde Raadgevend Comité voor Bio-ethiek opvolgend, werden deze keuzes verricht.

En vermits het wetsontwerp, in de procedures betreffende het advies van de ethische commissie en de toelating van de bevoegde overheid, een onderscheid maakt tussen proeven van fase I en de andere proefnemingen, werd er in vergelijking met de Richtlijn, een omschrijving van «proeffase I» aan toegevoegd.

In de praktijk, en enkel fase I wordt in het wetsontwerp specifiek bepaald, onderscheidt men in een proefneming op natuurlijk persoon vier fases.

Fase I, zoals de in het wetsontwerp hernomen definitie het vermeldt, heeft ten doel «de tolerantie te evalueren naar gelang van de dosis, en aldus de eerste farmacokinetische studies bij de mens te realiseren». Deze proeven omvatten een klein aantal gezonde vrijwilligers die kort aan de geteste substantie worden blootgesteld. Men heeft het dan over proeven en niet over proefnemingen, want het betreft een fase die eigen is aan de geneesmiddelen.

Fase II gebeurt op een klein aantal zieken, zo mogelijk een homogene groep en de doeleinden van deze fase kan men als volgt samenvatten: de therapeutische doeltreffendheid doen uitkomen, de posologie vaststellen, de aandacht vestigen op de factoren die de kinetiek kunnen wijzigen, de ongewenste bijwerkingen en gevolgen onderstrepen.

Fase III vereist een groter aantal zieken (het zal dus over een multicentrische proefneming gaan en de deelnemersgroepen zijn niet meer homogeen samengesteld) en deze fase is erop gericht de resultaten betreffende de doeltreffendheid en de gebruiksveiligheid van wat het voorwerp van de proefneming uitmaakt, te bevestigen en uit te breiden. Anderzijds kan men doorheen fase III de doeltreffendheid/veiligheidsbalans op lange en middellange termijn testen, de meest voorkomende ongewenste bijwerkingen bestuderen en de eigen karakteristieken van het geneesmiddel waarnemen (wisselwerking met andere geneesmiddelen, reactie volgens, bijvoorbeeld, de leeftijd van de behandelde persoon, enz. ...).

Fase IV gebeurt na de vergunning om het op de markt te brengen en binnen de indicaties die in diezelfde ver-

autorisation. Elle se passe donc dans les conditions habituelles d'emploi et vise à affiner la connaissance du produit, à mettre en évidence les effets indésirables rares, à affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables, à évaluer la stratégie du traitement et à adapter la posologie dans certains cas particuliers.

Il importe également de préciser que, dans le point 17° de cet article, les termes «qualifiés pour mener une expérimentation» visent à ce que l'investigateur agréé en vertu de l'arrêté n°78 le soit évidemment dans le domaine ou dans la profession requise pour l'expérimentation dont question.

#### Art. 3

Cet article détermine le champ d'application de la loi. Il est directement inspiré, ainsi que l'article suivant, par l'article 1<sup>er</sup> de la Directive 2001/20.

Il importe de préciser que si les «*good clinical practices*», soit «bonnes pratiques cliniques», sont des principes reconnus dans le monde de la recherche, il est difficile d'y faire référence dans le droit national sans les décrire. La Commission européenne publiera dans les prochains mois des «lignes directrices» détaillées qui reprennent ces grands principes.

C'est pourquoi il a été décidé de ne pas décrire dans le texte de loi quels sont précisément ces principes. La possibilité est laissée au Roi de déterminer quels ils sont, après avis du Comité consultatif de bioéthique.

### CHAPITRE III

#### Dispositions générales relatives à la protection des participants aux expérimentations

##### Art. 4

Pour le commentaire de cet article, il est renvoyé au commentaire de l'article précédent.

##### Art. 5

Cet article détermine les «conditions générales» de fond dans lesquelles une expérimentation doit avoir lieu. Les six dernières conditions sont requises par la Directive.

gunning bepaald worden. Deze fase verloopt dus onder de gewone gebruiksvoorwaarden en streeft ernaar, de kennis van het product te verfijnen, de aandacht te vestigen op de zeldzame ongewenste bijwerkingen, de kennis van de frequentie van de ongewenste bijwerkingen aan te scherpen, de behandelingsstrategie te evalueren en de posologie in bepaalde specifieke gevallen aan te passen.

Het is eveneens van belang te preciseren dat, in punt 17 van dit artikel, de termen «gekwalificeerd om een proefneming te voeren», erop gericht zijn dat de krachtens het besluit nr. 78 erkende onderzoeker, vanzelfsprekend op het gebied erkend wordt of erkend voor het beroep dat vereist is voor de proefneming waarvan sprake.

#### Art. 3

Dit artikel bepaalt het toepassingsgebied van de wet. Het wordt, alsook het volgend artikel, direct geïnspireerd door artikel 1 van Richtlijn 2001/20.

Het is van belang te preciseren dat zo de «*good clinical practices*», hetzij de «goede klinische praktijken», principes zijn die in de wereld van het wetenschappelijk onderzoek erkend worden, het moeilijk is om er in het nationaal recht naar te verwijzen zonder ze te omschrijven. De Europese Commissie zal in de komende maanden de gedetailleerde «richtlijnen» publiceren die deze grote principes hernemen.

Daarom werd besloten, in de wettekst niet te omschrijven welke deze principes precies zijn. De Koning wordt de mogelijkheid gegeven om te bepalen welke deze principes zijn, na advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek.

### HOOFDSTUK III

#### Algemene bepalingen betreffende de bescherming van de deelnemers aan de proefnemingen

##### Art. 4

Voor de commentaar op dit artikel, wordt er naar de commentaar op voorgaande artikel verwezen.

##### Art. 5

Dit artikel bepaalt de «algemene basisvoorwaarden» binnen dewelke een proefneming moet gebeuren. De zes laatste voorwaarden zijn door de Richtlijn vereist.

Toutefois, certains principes, figurant dans d'autres textes internationaux, ont également été repris : ainsi, il est précisé que l'expérimentation ne peut avoir lieu que si elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et qu'elle doit avoir pour objectif «*l'élargissement des connaissances de la personne humaine ou des moyens susceptibles d'améliorer sa condition*».

## Art. 6

Cet article instaure la règle de principe selon laquelle l'expérimentation ne peut avoir lieu que pour autant que le futur participant ait donné son consentement écrit, préalable et éclairé. Ces dispositions, relatives au consentement des participants majeurs et capables sont directement inspirées de la Directive.

## CHAPITRE IV

**Dispositions particulières pour la protection des mineurs participant à des expérimentations**

## Art. 7

Cet article instaure, conformément à la Directive, une exception au principe du consentement écrit, préalable et éclairé du futur participant, dans le cas où celui-ci est un mineur. Dans cette hypothèse, le consentement doit être donné par les parents ou le tuteur du mineur ce dernier doit être associé, en fonction de son seuil de compréhension et de maturité, à la décision. La mesure du seuil de capacité et de compréhension du mineur sera appréciée conformément à la jurisprudence en vigueur en la matière.

## CHAPITRE V

**Dispositions particulières pour la protection des majeurs incapables de donner leur consentement pour la participation à des expérimentations**

## Art. 8

Cet article instaure, conformément à la Directive, une exception au principe du consentement écrit, préalable et éclairé du futur participant, dans le cas où celui-ci est un incapable majeur. Dans cette hypothèse, le consentement doit être donné par un représentant de l'incapa-

Bepaalde principes evenwel, die in andere internationale teksten voorkomen, werden eveneens overgenomen: aldus wordt gepreciseerd dat de proefneming enkel kan plaatshebben als zij zich op de laatste stand van zaken van de wetenschappelijke kennis baseert en dat zij de «*uitbreiding van de menselijke kennis of van de middelen die in aanmerking komen om de conditie van de mens te verbeteren*» moet ten doel hebben.

## Art. 6

Dit artikel voert de principeregels in volgens dewelke de proefneming slechts mag plaatshebben voor zover de toekomstige deelnemer zijn voorafgaande en geïnformeerde toestemming heeft gegeven. Deze bepalingen betreffende de toestemming van de meerderjarige en wilsbekwame deelnemers, worden rechtstreeks door de Richtlijn ingegeven.

## HOOFDSTUK IV

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van minderjarigen aan proefnemingen deelnemen**

## Art. 7

Conform de Richtlijn voert dit artikel een uitzondering in op het principe van de geschreven voorafgaande en geïnformeerde toestemming van de toekomstige deelnemer, in het geval deze minderjarig is. In deze hypothese, moet de toestemming verleend worden door de ouders of door de voogd van de minderjarige, deze laatste moet, in functie van zijn bevattingen en maturiteitsdrempel, bij de beslissing betrokken worden. De maatregel van de capaciteits en bevattingdrempel van de minderjarige zal conform de op dit gebied van kracht zijnde rechtspraak beoordeeld worden.

## HOOFDSTUK V

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van meerderjarigen die onbekwaam zijn hun toestemming voor de deelname aan proefnemingen te verlenen**

## Art. 8

Conform de Richtlijn voert dit artikel een uitzondering in op het principe van de geschreven voorafgaande en geïnformeerde toestemming van de toekomstige deelnemer, in het geval dat dit een wilsbekwame meerderjarige is. In deze hypothese, moet de toestemming



ble et ce dernier doit être associé, en fonction de son seuil de compréhension. L'article 8 reprend les dispositions de la Directive, en les complétant toutefois par la détermination du ou des représentants légaux. Chez le majeur qui tombe sous le statut de la minorité prolongée ou de la déclaration d'incapacité, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par ses parents ou par son tuteur. Chez le majeur qui n'est pas concerné par les dispositions de l'alinéa précédent, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par un représentant désigné préalablement par l'intéressé, par un mandat écrit particulier daté et signé par les deux parties. A défaut d'un tel mandat, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par l'époux cohabitant, le partenaire cohabitant légal ou le partenaire cohabitant effectif. A défaut, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé, par ordre décroissant, par un enfant majeur, un parent, un frère ou une sœur majeur de l'intéressé. Ces dernières dispositions proviennent de la loi sur le droit des patients du 22 août 2002.

## CHAPITRE VI

### **Dispositions particulières pour la protection des personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence**

#### Art. 9

Enfin, une exception au principe de la nécessité du consentement éclairé du participant a été ajoutée dans le texte, exception dont on peut par ailleurs s'étonner qu'elle ne figure pas dans la Directive : il s'agit des cas où le consentement ne peut être donné du fait de l'urgence. En effet, il est des cas où l'expérimentation peut porter spécifiquement sur le traitement à apporter en cas d'intervention en urgence et il est évident qu'il arrive un stade où l'expérimentation doit être effectuée sur des personnes qui se trouvent dans cette situation. Dès le moment où la règle de principe est celle du consentement éclairé (c'est-à-dire d'un consentement écrit et remis après que diverses informations aient été fournies au participant ou à son représentant, voire qu'un contact ait eu lieu entre ces derniers et l'investigateur), il serait impossible d'effectuer une expérimentation sur une personne en cas d'urgence sans ménager une exception – extrêmement balisée – à cette règle. C'est pourquoi un chapitre du texte est consacré aux expérimen-

door een vertegenwoordiger van de wilsonbekwame gegeven worden en deze laatste moet, naar gelang van zijn bevattingdrempel, bij de toestemming betrokken worden. Artikel 8 herneemt de bepalingen van de Richtlijn, ze evenwel vervolledigend met de bepaling van de wettelijke vertegenwoordiger of vertegenwoordigers. Bij de meerderjarige die onder het statuut van de verlengde minderjarigheid valt of van de verklaring van wilsonbekwaamheid, wordt het recht om toe te stemmen in de deelneming aan een proefneming, door zijn ouders of door zijn voogd uitgeoefend. Bij de meerderjarige die niet betrokken is bij de bepalingen van vorig lid, wordt het recht om toe te stemmen in de deelneming aan een proefneming uitgeoefend door een vertegenwoordiger die voorafgaand door de belanghebbende via een bijzonder geschreven mandaat, gedateerd en ondertekend door beide partijen, werd aangewezen. Bij gebrek aan dergelijk mandaat, wordt het recht om toe te stemmen uitgeoefend door de samenwonende echtgenoot, de wettelijk samenwonende partner of de effectieve samenwonende partner. Bij gebrek daaraan, wordt het recht om toe te stemmen, uitgevoerd door, in dalende volgorde, een meerderjarig kind, een ouder, een meerderjarige broer of zuster van de belanghebbende. Deze laatste bepalingen komen voort uit de wet op het patiëntenrecht van 22 augustus 2002.

## HOOFDSTUK VI

### **Bijzondere bepalingen voor de bescherming van personen van wie de goedkeuring niet kan worden verkregen wegens de urgentie**

#### Art. 9

Ten slotte werd er in de tekst een uitzondering toegevoegd aan het principe van de noodzaak van de geïnformeerde toestemming van de deelnemer, uitzondering waarover men zich trouwens mag verbazen dat zij niet in de Richtlijn voorkomt: het gaat immers over de gevallen waar de toestemming niet kan gegeven worden wegens de urgentie. Inderdaad, er zijn gevallen waar de proefneming specifiek op de te verstrekken behandeling kan slaan in geval van een urgentietussenkomst en het is duidelijk dat er een fase komt waarin de proefneming moet gebeuren op personen die zich in deze situatie bevinden. Vanaf het ogenblik dat de principereguleer deze van de geïnformeerde toestemming is (dat wil zeggen van een geschreven toestemming die wordt overhandigd nadat diverse informatie aan de deelnemer of aan zijn vertegenwoordiger werd verstrekt, ja, er zelfs een contact heeft plaatsgehad tussen de deelnemer en zijn vertegenwoordiger en de onderzoeker), zou het zonder een uitzondering onmogelijk zijn een proefneming op een

tations qui sont effectuées sur les personnes incapables de donner leur consentement et dont il est impossible de trouver un représentant qui pourrait donner son consentement, vu l'urgence. Cette exception ne doit cependant s'appliquer que dans des cas stricts et où il est absolument nécessaire que l'expérimentation ait lieu sur des personnes dans cette situation. Ce type d'expérimentation requiert par ailleurs un protocole spécifique et que le comité d'éthique se prononce explicitement sur l'exception à la règle du consentement éclairé préalable à l'expérimentation. Enfin, il est prévu que, dès que possible, c'est-à-dire dès que la personne retrouve sa capacité ou dès qu'il est possible de joindre son représentant, les règles « normales » relatives au consentement éclairé s'appliquent.

## CHAPITRE VII

### Début d'une expérimentation

#### Art. 10

Cet article n'appelle pas de commentaire particulier : en matière d'essais cliniques, conformément à la Directive, deux types d'autorisations sont nécessaires : l'avis favorable du comité d'éthique et pas d'objection de l'autorité compétente. Pour les autres types d'expérimentation, seul l'avis favorable est requis, dans l'objectif d'alléger le plus possible les aspects « bureaucratiques » qui précèdent le début d'une expérimentation sans mettre en péril la sécurité des participants.

## CHAPITRE VIII

### Du comité d'éthique

#### Art. 11

La Directive 2001/20 requiert que, contrairement à la pratique actuelle en Belgique où le promoteur d'une recherche est tenu de demander un avis (que celui-ci soit favorable ou non, d'ailleurs) au comité d'éthique de chacun des sites où il souhaite effectuer l'expérimentation, un « avis unique » soit rendu par pays où l'expérimentation a lieu. Cette exigence ne pose évidemment pas de problème en cas d'expérimentation monocentrique, c'est-à-dire effectuée selon un même protocole et sur un site

persoon uit te voeren in geval van urgentie, zonder voor een uitermate goed aangegeven uitzondering te zorgen. Daarom is een hoofdstuk van de tekst gewijd aan de proefnemingen op personen die niet in staat zijn hun toestemming te geven en waarvoor men gezien de urgentie - geen vertegenwoordiger kan vinden die zijn toestemming zou kunnen geven. Deze uitzondering zal alleen maar in strikte gevallen worden toegepast en waar het absoluut noodzakelijk is dat de proefneming plaats heeft op personen die zich in deze toestand bevinden. Dit type van proefneming vereist overigens een specifiek protocol en tevens dat de ethische commissie zich uitdrukkelijk uitspreekt over de uitzondering op de regel van de geïnformeerde toestemming, alvorens er van de proefneming sprake kan zijn. Tot slot wordt bepaald dat zo spoedig mogelijk, dit wil zeggen zodra de persoon zijn capaciteit terugvindt of zodra het mogelijk is zijn vertegenwoordiger te bereiken, de « gewone » of « normale » regels betreffende de geïnformeerde toestemming van toepassing zijn.

## HOOFDSTUK VII

### Begin van een proefneming

#### Art. 10

Dit artikel behoeft geen bijzondere commentaar: op het gebied van klinische proefnemingen, zijn er in overeenstemming met de Richtlijn, twee types van toestemmingen vereist: het gunstig advies van de ethische commissie en geen objectie uit de bevoegde overheid. Voor de andere types van proefnemingen, is enkel het gunstig advies vereist om de « bureaucratistische » aspecten die het begin van de proefneming voorafgaan, zoveel mogelijk te verlichten, zonder de veiligheid van de deelnemers in gevaar te brengen.

## HOOFDSTUK VIII

### Ethische commissie

#### Art. 11

In tegenstelling met de huidige Belgische praktijk waar de promotor van een onderzoek, aan de ethische commissie van elke locatie waar hij een proefneming wenst uit te voeren, een advies moet vragen (of dit nu al dan niet gunstig is), vereist Richtlijn 2001/20 dat « één enkel advies » wordt verstrekt door het land waar de proefneming plaatsheeft. Deze voorwaarde vormt natuurlijk geen probleem in geval van een monocentrische proefneming, dit wil zeggen een proefneming uitgevoerd volgens een-

unique. A l'inverse, en vertu de la Directive, le promoteur d'une expérimentation devra donc dorénavant s'adresser à un seul comité d'éthique et l'avis de celui-ci sera valable pour l'ensemble des sites où l'expérimentation a lieu. Pour néanmoins permettre que l'expérimentation n'ait lieu que dans des sites où il est possible, pratiquement de l'effectuer, la Directive permet que les comités d'éthique attachés aux différents sites se prononcent sur trois points :

- l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs;
- la qualité des installations ;
- l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la justification de la recherche sur des sujets incapables de donner leur consentement ou dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence quant à leur participation à une expérimentation.

Cette consultation des comités d'éthique ne doit toutefois pas donner lieu à plusieurs avis et ne peut en aucun cas engendrer un dépassement des délais fixés pour la remise de l'avis unique. Le système suivant a donc été mis en place par le biais de l'article 11 pour que le promoteur ait un avis unique, rapide et qui tienne compte des avis de tous les comités d'éthique attachés aux sites sur lesquels l'expérimentation se tiendrait si elle avait lieu. Tout d'abord, le paragraphe 3 de l'article crée une « hiérarchie » entre les comités d'éthique habilités à rendre l'avis unique : si un des sites envisagé est un des sept hôpitaux universitaires ou un des deux hôpitaux monodisciplinaires du pays, le promoteur s'adresse obligatoirement au comité d'éthique attaché à ce site ; si plusieurs des sites répondent aux critères du paragraphe précédent, le promoteur choisit le comité d'éthique attaché à l'un de ces sites ; si aucun des sites envisagés ne correspond aux critères visés plus haut, le promoteur choisit un comité d'éthique attaché à un des sites hospitaliers envisagés ; si aucun des sites envisagés n'est un site hospitalier, le promoteur s'adresse au comité d'éthique attaché à un des sites envisagés de son choix, sans autre contrainte. Le paragraphe 4 de l'article 11 détermine les points sur lesquels le comité d'éthique se prononce. Ceux-ci sont repris du texte de la Directive et plus particulièrement de son article 5. Ensuite, le paragraphe 5 du texte fixe des délais aux comités d'éthique pour se prononcer. Ces délais ont été établis de façon à ce que la Belgique puisse conserver un statut extrêmement concurrentiel en matière de recherche : en effet, la Directive impose que l'avis unique soit rendu dans les 60 jours qui suivent la demande et le projet de loi permet que l'avis soit rendu, au plus tôt, dans les 15 jours

zelfde protocol en binnen één enkele locatie. Omgekeerd zal de promotor van een proefneming zich krachtens de Richtlijn, voortaan dus tot één enkele ethische commissie moeten richten en het advies van deze commissie zal gelden voor het geheel van de locaties waar de proefneming heeft plaatsgehad. Om ervoor te zorgen dat de proefneming slechts in die locaties plaatsheeft waar dat mogelijk is, staat de Richtlijn evenwel toe dat de aan de verschillende locaties gebonden ethische commissies zich uitspreken over :

- de geschiktheid of bekwaamheid van de onderzoeker en van zijn medewerkers;
- de kwaliteit van de installaties;
- de gelijkwaardigheid en de volledigheid van de te verstrekken schriftelijke informatie alsook de te volgen procedure om de geïnformeerde toestemming te verkrijgen en de rechtvaardiging van het onderzoek van personen die onbekwaam zijn om hun toestemming te verlenen of wiens toestemming niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid wat hun deelname aan een experiment betreft.

Het raadplegen van de ethische commissies moet echter geen aanleiding geven tot verschillende adviezen en mag in geen geval een overschrijding doen ontstaan van de termijnen die men voor de indiening van het enige advies had vastgesteld. Door middel van artikel 11 werd derhalve volgend systeem opgesteld opdat de promotor snel een enig advies zou hebben dat rekening houdt met het advies van al de ethische commissies die verbonden zijn aan de locaties waar de proefneming zal plaatshebben indien zij plaatshad. Voor alles wordt er een « hiërarchie » georganiseerd tussen de ethische commissies die bevoegd en gerechtigd zijn om het enige advies te verstrekken: als één van de beoogde locaties, één van de zeven universitaire ziekenhuizen is of één van beide monodisciplinaire ziekenhuizen van het land, dan moet de promotor zich verplicht tot de ethische commissie wenden die aan deze locatie verbonden is; als verschillende locaties aan de criteria van vorige paragraaf beantwoorden, dan kiest de promotor de ethische commissie die aan één van deze locaties verbonden is; als geen enkele van de beoogde locaties aan hierboven bedoelde criteria beantwoordt, dan kiest de promotor een ethische commissie die verbonden is aan één van de beoogde ziekenhuislocaties; als geen enkele van de beoogde locaties een ziekenhuislocatie is, dan wendt de promotor zich tot de ethische commissie die aan één van de beoogde locaties van zijn keuze verbonden is, zonder enige andere verplichting. Vervolgens stelt paragraaf 4 van artikel 11 de punten vast waarover de ethische commissie zich uitsprekt. Deze punten werden uit de tekst van de Richtlijn gehaald en meer bepaald uit haar artikel 5. Vervolgens stelt de tekst de termijnen vast waarover de ethische commissies

suivant l'introduction de la demande et au plus tard dans les 28 jours de l'introduction de cette demande. Concrètement, les délais suivants sont prévus :

- en cas d'essai de phase 1, l'avis unique sera rendu dans les 15 jours suivant l'introduction du dossier ;

- dans les autres cas d'expérimentation, en ce compris les expérimentations multicentriques, l'avis sera rendu au plus tard dans les 28 jours qui suivent l'introduction du dossier ;

- enfin, le Roi prévoira une procédure accélérée, soumise à des redevances plus importantes, par laquelle l'avis unique sera rendu dans un délai de 15 jours suivant l'introduction de la demande.

En cas d'essai multicentrique, le délai de 28 jours se décompose comme suit :

Le comité habilité à remettre l'avis unique rend son avis sur le protocole et le communique aux autres comités concernés pour avis sur les trois points cités plus haut dans un délai de 20 jours suivant l'introduction de la demande. Ces comités disposent de 5 jours pour se prononcer, par oui ou par non, sur les trois points reflétant la capacité du site à accueillir l'expérimentation et pour communiquer leur avis au comité qui a effectué la demande. Ce dernier achève alors la rédaction de l'avis unique et le communique au demandeur dans un délai de trois jours suivant l'expiration du délai imposé aux comités d'éthique non habilités à remettre l'avis unique. Enfin, conformément aux prescrits de la Directive, le dernier paragraphe de cet article dispose que ces délais ne s'appliquent pas en cas d'essais cliniques impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulotherapie somatique ou des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

beschikken om zich uit te spreken. Deze termijnen werden zo opgesteld dat België op onderzoeksgebied een uitermate concurrerend statuut kan behouden: inderdaad, de Richtlijn legt op dat het enige advies wordt verstrekt binnen de 60 dagen die op de aanvraag volgen en het wetsontwerp staat toe dat het advies op z'n vroegst wordt verstrekt binnen de 15 dagen die op het indienen van de aanvraag volgen en op z'n laatst binnen de 28 dagen van de indiening van deze aanvraag. Concreet worden volgende termijnen vastgesteld:

- in geval van een proef van fase 1, zal het enige advies verstrekt worden binnen de 15 dagen volgend op de indiening van het dossier;

- in de andere gevallen van proefnemingen, daarbij inbegrepen de multicentrische proefnemingen, zal het advies op z'n laatst worden verstrekt binnen de 28 dagen die op de indiening van het dossier volgen;

- en ten slotte zal de Koning een versnelde procedure bepalen die aan belangrijker bijdragen of retributies onderworpen is, een procedure waardoor het enige advies binnen een termijn van 15 dagen volgend op de indiening van de aanvraag verstrekt zal worden.

In geval van een multicentrische proefneming, wordt de termijn van 28 dagen als volgt onderverdeeld:

De commissie die bevoegd is om het enige advies te geven, verstrekt haar advies over het protocol en deelt het aan de andere betrokken commissies mee voor advies over de drie hierboven vermelde punten, binnen een termijn van 20 dagen volgend op de indiening van de aanvraag. Deze commissies beschikken over 5 dagen om zich uit te spreken, met ja of neen, over de drie punten die de bevoegdheid of bekwaamheid van de locatie weergeven om de proefneming op te nemen en om hun advies door te geven aan de commissie die de aanvraag heeft gedaan. Deze laatste commissie beëindigt dan het opstellen van het enige advies en deelt het mee aan de aanvrager binnen een termijn van drie dagen volgend op het verstrijken van de termijn die werd opgelegd aan de ethische commissies die niet gerechtigd zijn om het enige advies te geven. Tot slot, conform de voorschriften van de Richtlijn, bepaalt de laatste paragraaf van dit artikel dat deze termijnen niet van toepassing zijn in geval van klinische proefnemingen waar geneesmiddelen voor genterapieën en somatische celtherapieën of geneesmiddelen met genetisch gemodificeerde organismen bij betrokken zijn.

## CHAPITRE IX

**Autorisation de l'autorité compétente en cas d'essai clinique**

## Art. 12

Cet article décrit les documents qu'il est nécessaire de fournir à l'autorité compétente afin que celle-ci puisse examiner le dossier. Ces dispositions visent à ce que les informations décrites au début du point 8, a) de l'article 9 de la Directive 2001/20 soient fournies à l'autorisation compétente.

## Art. 13

Cet article détermine les délais qui s'imposent à l'autorité compétente pour communiquer ses objections éventuelles au promoteur. Ceux-ci sont bien-entendu identiques à ceux qui s'imposent aux comités d'éthique puisque les deux autorisations sont nécessaires en matière d'essai clinique avant de commencer l'essai.

## Art. 14

Cet article vise à ce que le comité d'éthique et l'autorité compétente ne se prononcent pas sur les mêmes points des documents qui leur parviennent à tous les deux.

## Art. 15

Cet article vise à ce que l'autorité compétente puisse, lors de l'examen du dossier, se référer à une décision préalable sur le même dossier qui aurait été rendue dans un autre pays européen.

## Art. 16

Cet article reprend les dispositions du point 3 de l'article 9 de la Directive. Il permet au promoteur de modifier sa demande si l'autorité compétente lui a fait part d'objections motivées et ce, une seule fois. A défaut, une nouvelle demande doit être introduite. Un délai a toutefois été instauré dans le texte de loi qui ne figure pas dans la Directive, de façon à ne pas prolonger l'incertitude juridique.

## Art. 17

Cet article est une transposition stricte des points 5 et 6 de l'article 9 de la Directive. L'objectif est, pour les types de médicaments visés et qui sont plus complexes, moins connus ou qui suscitent le plus de méfiance

## HOOFDSTUK IX

**Machtiging van de bevoegde overheid in geval van klinische proef**

## Art. 12

Dit artikel beschrijft de documenten die men aan de bevoegde overheid moet verschaffen opdat deze het dossier zou kunnen onderzoeken. Deze bepalingen zijn erop gericht de in het begin van punt 8, a) van artikel 9 van Richtlijn 2001/20 omschreven informatie, aan de bevoegde overheid te verstrekken.

## Art. 13

Dit artikel stelt de termijnen vast die aan de bevoegde overheid worden opgelegd om zijn objecties aan de promotor te communiceren. Deze termijnen zijn vanzelfsprekend gelijk aan deze die aan de ethische commissies worden opgelegd, vermits op het gebied van klinische proefnemingen, beide toestemmingen vereist zijn.

## Art. 14

Dit artikel is erop gericht te beletten dat de ethische commissie en de bevoegde overheid zich zouden uitspreken over dezelfde punten van de documenten die bij beiden toekomen.

## Art. 15

Dit artikel wil dat de bevoegde overheid zich kan beroepen op een voorafgaande beslissing over hetzelfde dossier, die in een ander Europees land zou zijn genomen.

## Art. 16

Dit artikel herneemt de bepalingen van punt 3 van artikel 9 van de Richtlijn. Het staat de promotor toe zijn aanvraag te wijzigen als de bevoegde overheid hem gemotiveerde bezwaren heeft meegedeeld en dit, één enkele keer. Bij ontstentenis, moet een nieuwe aanvraag worden ingediend. Om de rechtsonzekerheid niet te verlengen, werd er in de wettekst evenwel een termijn ingevoerd die in de Richtlijn niet voorkomt.

## Art. 17

Dit artikel is een nauwkeurige omzetting van punten 5 en 6 van artikel 9 van de Richtlijn. Het is de bedoeling dat de bevoegde overheid een geschreven niet stilzwijgende toestemming verleent voor de bedoelde types



à l'heure actuelle que les autres types, qu'une autorisation écrite et non tacite soit délivrée par l'autorité compétente.

Art. 18

Cet article n'appelle pas de commentaire. Il s'agit de la transposition du point 7 de l'article 9 de la Directive.

CHAPITRE X

**Modifications dans la conduite d'une expérimentation**

Art. 19

Il peut arriver qu'au cours de l'expérimentation, les investigateurs s'aperçoivent d'éléments nouveaux qui justifieraient une modification du protocole. Si ces modifications sont substantielles et qu'elles sont de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques appuyant le déroulement de l'expérimentation ou si, de manière plus générale, elles sont considérées comme significatives, le promoteur doit soumettre le protocole tel qu'il souhaite le modifier au comité d'éthique et à l'autorité compétente. Ceux-ci se prononcent dans les mêmes délais et dans les mêmes conditions que lorsqu'ils analysent un nouveau protocole. Le comité d'éthique peut alors rendre un avis favorable ou un avis défavorable alors que l'autorité compétente peut également formuler des objections motivées auxquelles le promoteur doit se plier à moins de renoncer à modifier le protocole comme demandé. Ces procédures ne dispensent bien évidemment pas le promoteur de prendre les mesures urgentes qui s'avèreraient nécessaires pour continuer à assurer la sécurité des participants en toutes circonstances, conformément aux dispositions de l'article 20.

Art. 20

Cet article, comme le précédent, transpose l'article 10, point b) de la Directive. Il a pour objectif que la sécurité du participant soit assurée tout au long de l'essai, y compris en cas d'urgence.

geneesmiddelen die meer complex en minder bekend zijn of die tegenwoordig nog meer wantrouwen wekken dan de andere types van geneesmiddelen.

Art. 18

Dit artikel behoeft geen commentaar. Het betreft de omzetting van punt 7 van artikel 9 van de Richtlijn.

HOOFDSTUK X

**Wijzigingen in het toezicht op een proefneming**

Art. 19

Het kan gebeuren dat de onderzoekers in de loop van de proefneming nieuwe elementen bemerken die een wijziging van het protocol zouden rechtvaardigen. Indien deze wijzigingen substantieel zijn en van die aard dat zij «incidenties» of een weerslag hebben op de veiligheid van de deelnemers of dat zij de interpretatie van de wetenschappelijke stukken wijzigen, interpretatie die op het verloop van de proefneming steunt of dat deze wijzigingen, over het algemeen, als significant worden beschouwd, moet de promotor het protocol aan de ethische commissie en aan de bevoegde overheid voorleggen, zoals hij het wil wijzigen. Deze instanties beslissen binnen dezelfde termijnen en onder dezelfde voorwaarden als op het moment dat zij een nieuw protocol onderzoeken. De ethische commissie mag dan een gunstig advies verstrekken of een ongunstig advies, terwijl de bevoegde overheid eveneens gemotiveerde bezwaren mag opperen, waar de promotor zich moet naar schikken, tenzij hij het protocol niet langer wil wijzigen zoals gevraagd. Conform de bepalingen van artikel 20, stellen deze procedures de promotor vanzelfsprekend niet vrij van de verplichting om de dringende maatregelen te nemen die nuttig zouden blijken om de veiligheid van de deelnemers in alle omstandigheden te waarborgen.

Art. 20

Dit artikel, zoals het voorgaande, zet artikel 10, punt b) van de Richtlijn om. Het heeft ten doel de veiligheid van de deelnemer gedurende heel de proefneming te waarborgen, ook in geval van urgentie.

## CHAPITRE XI

**Fin d'une expérimentation**

## Art. 21

Cet article dispose que, lorsque l'expérimentation est terminée, le promoteur est tenu d'en aviser le comité d'éthique qui a rendu l'avis favorable unique dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'expérimentation. On considère qu'une expérimentation est terminée lorsque les données relatives au dernier participant à l'expérimentation sont entre les mains de l'investigateur. Ce délai est abrégé à 15 jours en cas d'arrêt anticipé de l'expérimentation pour quelle cause que ce soit et le promoteur doit, dans ce cas, expliciter les raisons de l'arrêt anticipé au comité.

## CHAPITRE XII

**Suspension ou interdiction de l'expérimentation et infractions**

## Art. 22

L'autorité compétente est habilitée à suspendre ou à interdire la poursuite de l'expérimentation dans certains cas. Ces cas se résument comme suit :

- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des raisons objectives que les conditions de la délivrance de l'avis favorable ou de l'autorisation selon le cas ne sont plus réunies;

- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des doutes sur la sécurité de l'expérimentation ;

- Le comité d'éthique ou l'autorité compétente a des doutes quant au bien-fondé scientifique de l'expérimentation. Dans ces éventualités, le comité d'éthique ou l'autorité compétente informe le promoteur de leurs doutes. Celui-ci dispose, sauf en cas d'urgence, d'une semaine pour répondre aux interrogations significatives. Si l'autorité compétente décide de suspendre ou d'interdire la poursuite de l'expérimentation, elle en informe immédiatement les autorités compétentes des autres États membres de l'Union européenne, la Commission européenne et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments en cas d'essai clinique.

## HOOFDSTUK XI

**Einde van de proefneming**

## Art. 21

Dit artikel bepaalt dat, als een proefneming voltooid is, de promotor dan de ethische commissie die het ene gunstig advies heeft verstrekt, daarvan op de hoogte moet stellen binnen een termijn van 90 dagen volgend op het einde van de proefneming. Een proefneming wordt als beëindigd beschouwd, wanneer de gegevens betreffende de laatste deelnemer aan de proefneming, zich in handen van de onderzoeker bevinden. Deze termijn wordt verkort tot 15 dagen in geval van een vervroegde beëindiging van de proefneming, om het even om welke reden, en de promotor moet in dit geval de redenen voor de vervroegde beëindiging aan de commissie expliciteren of uitdrukkelijk formuleren.

## HOOFDSTUK XII

**Opschorting of verbod van de proefneming en inbreuken**

## Art. 22

De bevoegde overheid is gerechtigd om in bepaalde gevallen de voortzetting van een proefneming op te schorten. Deze gevallen laten zich samenvatten als volgt:

- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft objectieve redenen dat de voorwaarden van afgifte van het gunstig advies of van de toestemming, naar gelang het geval, niet meer vervuld zijn;

- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft bedenkingen over de veiligheid van de proefneming;

- De ethische commissie of de bevoegde overheid heeft bedenkingen over de wetenschappelijke gegrondheid van de proefneming. In die gevallen brengt de ethische commissie of de bevoegde overheid de promotor op de hoogte van hun bedenkingen. De promotor beschikt, behalve in geval van urgentie, over één week om op de meegedeelde vragen te antwoorden. Als de bevoegde overheid beslist de voortzetting van de proefneming op te schorten of te verbieden, brengt zij de bevoegde overheden van de andere Lidstaten van de Europese Unie, de Europese Commissie en in geval van een klinische proef, het Europees bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, daarvan onmiddellijk op de hoogte.

## Art. 23

Cet article permet que, si le comité d'éthique ou l'autorité compétente estime qu'un des intervenants dans l'expérimentation ne répond plus aux obligations qui lui incombent, l'autorité compétente définit un plan d'action que le promoteur doit alors mettre en œuvre. Le second paragraphe de cet article prévoit que, dans le cas décrit au paragraphe 1, l'autorité compétente en informe les autres États membres ainsi que la Commission européenne.

## CHAPITRE XIII

**Fabrication, importation et distribution des médicaments expérimentaux**

## Art. 24

Ce chapitre, ainsi que les deux suivants, est applicable en cas d'essai avec des médicaments expérimentaux, c'est-à-dire avec des médicaments qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché pour la forme, la dose, l'indication ou le conditionnement utilisé dans l'expérimentation. L'article 24 dispose que les substances ainsi utilisées requièrent une autorisation de fabrication. Celle-ci est accordée pour autant que certaines conditions soient remplies dont la plupart sont celles fixées par *l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros de médicaments et à leur dispensation*.

## CHAPITRE XIII

**Etiquetage des médicaments expérimentaux**

## Art. 25

Cet article s'applique également aux médicaments expérimentaux et dispose, conformément à l'article 14 de la Directive, que le Roi fixe les renseignements qui doivent figurer, sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur des médicaments expérimentaux, sur le conditionnement primaire.

## Art. 23

Dit artikel maakt het mogelijk, indien de ethische commissie of de bevoegde overheid van mening zijn dat één van de actoren in de proefneming niet beantwoordt aan de hem opgelegde verplichtingen, de bevoegde overheid dan een actieplan bepaalt dat de promotor moet uitvoeren. De tweede paragraaf van dit artikel bepaalt dat, in het in paragraaf 1 beschreven geval, de bevoegde overheid de andere Lidstaten, alsook de Europese Commissie daarvan op de hoogte brengt.

## HOOFDSTUK XIII

**Fabricage, invoer en distributie van geneesmiddelen voor onderzoek**

## Art. 24

Dit hoofdstuk, alsook beide voorgaande hoofdstukken, zijn van toepassing in geval van een proefneming met geneesmiddelen voor onderzoek, te weten met geneesmiddelen die niet genieten van een toestemming om op de markt gebracht te worden wat betreft de vorm, de dosis, de indicatie of de verpakking die in de proefneming wordt gebruikt. Artikel 24 bepaalt dat de aldus aangewende substanties een toestemming vereisen om vervaardigd te worden. Deze toestemming wordt verleend, voor zover dat bepaalde voorwaarden vervuld zijn, waarvan de meeste deze zijn die werden bepaald door het *koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen*.

## HOOFDSTUK XIII

**Etikettering van de geneesmiddelen voor onderzoek**

## Art. 25

Dit artikel is eveneens van toepassing op de geneesmiddelen voor onderzoek en bepaalt dat, conform artikel 14 van de Richtlijn, de Koning vaststelt welke inlichtingen op de buitenverpakking van de geneesmiddelen voor onderzoek moeten voorkomen of, bij gebrek aan een buitenverpakking van de geneesmiddelen voor onderzoek, op de primaire verpakking.

## CHAPITRE XIV

**Vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux**

## Art. 26

Cet article, qui s'applique également aux médicaments expérimentaux, décrit, comme c'est prescrit dans l'article 15 de la Directive, les modalités relatives à l'inspection mise en place, tant du point de vue national qu'à l'échelle européenne, pour vérifier si les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de fabrication sont respectées. Les bonnes pratiques cliniques sont celles auxquelles il est fait référence à l'article 4 de la loi et les bonnes pratiques de fabrication sont celles qui sont définies dans l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.

## CHAPITRE XV

**Notification des événements indésirables**

## Art. 27

Cet article, comme le suivant, impose certaines obligations à l'investigateur responsable du site où des événements indésirables tels que définis par la loi surviendraient. L'investigateur est tenu de signaler au promoteur ces événements indésirables, de tenir à jour des registres détaillés relevant ceux-ci et, en cas de décès d'un participant consécutivement à un événement indésirable, de notifier ce fait et toutes les informations utiles à ce sujet au comité d'éthique et à l'autorité compétente.

## CHAPITRE XVI

**Notification des effets indésirables graves**

## Art. 28

Cet article impose des obligations à l'investigateur responsable du site où des effets indésirables graves surviendraient. L'investigateur est tenu de signaler au promoteur ces effets indésirables graves, de tenir à jour des registres détaillés relevant ceux-ci et de notifier toutes les informations utiles à ce sujet au comité d'éthique et à l'autorité compétente. Une information à l'échelle européenne est également prévue. Enfin, une liste an-

## HOOFDSTUK XIV

**Toetsing van de overeenstemming met de goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor onderzoek**

## Art. 26

Dit artikel, dat eveneens op de geneesmiddelen voor onderzoek van toepassing is, beschrijft, zoals het in artikel 15 van de Richtlijn staat, de modaliteiten betreffende de opgerichte inspectie, zowel vanuit Europees als nationaal gezichtspunt, om na te gaan of de goede klinische fabricagepraktijken worden nageleefd. De goede klinische praktijken zijn deze waar artikel 4 van de wet naar verwijst en de goede fabricagepraktijken zijn deze bepaald in artikel 6 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen.

## HOOFDSTUK XV

**Rapportage van ongewenste voorvallen**

## Art. 27

Dit artikel, zoals het volgende, legt bepaalde verplichtingen op aan de onderzoeker die verantwoordelijk is voor de locatie waar de ongewenste voorvallen, zoals de wet ze omschrijft, zouden voorkomen. De onderzoeker moet deze ongewenste voorvallen aan de promotor melden, hij moet de gedetailleerde registers bijhouden die op deze voorvallen wijzen en in geval van overlijden van een deelnemer als gevolg van een bijwerking of een ongewenst voorval, dit feit aan de ethische commissie en aan de bevoegde overheid bekendmaken.

## HOOFDSTUK XVI

**Rapportage van ernstige bijwerkingen**

## Art. 28

Dit artikel legt verplichtingen op aan de onderzoeker die verantwoordelijk is voor de locatie waar zich ernstige bijwerkingen zouden voordoen. De onderzoeker moet deze ernstige bijwerkingen aan de promotor melden, hij moet gedetailleerde registers bijhouden die op deze ernstige bijwerkingen naar voren brengen en dienaangaande alle nuttige informatie aan de ethische commissie en aan de bevoegde overheid bekendmaken. Er wordt

nuelle des suspicions d'effets ou d'évènements indésirables est également tenue à jour et mise à la disposition des autorités par le promoteur.

## CHAPITRE XVII

### Responsabilité et assurances

#### Art. 29

Cet article impose au promoteur d'assumer toutes les responsabilités liées à l'expérimentation et de s'assurer pour couvrir ces responsabilités. Le promoteur est tenu de couvrir les cas de responsabilité avec ou sans faute de tous les intervenants dans l'expérimentation. Le choix de la protection maximale du participant à une expérimentation a été fait et ne peut être garanti que par ce biais.

## CHAPITRE XVIII

### Dispositions financières

#### Art. 30

La loi établit d'abord le principe de la redevance à l'autorité compétente et de la rétribution au comité d'éthique, redevance dont le montant sera fixé par le Roi et dont il est indispensable d'apporter la preuve pour que le dossier de demande d'autorisation ou d'avis favorable soit examiné. Il est en effet indispensable que les nouvelles charges qui pèsent sur les services administratifs et sur les comités d'éthique soient rétribuées et ce, d'autant plus que les délais fixés par le texte sont très brefs. C'est pourquoi il est prévu que les redevances payées par les promoteurs à l'autorité compétente soient destinées, d'une part, aux services administratifs qui seront amenés à gérer les autorisations de l'autorité compétente et d'autre part, à financer les comités d'éthique. Les missions des comités d'éthique seront par ailleurs financées par le biais d'une rétribution qui leur sera versée directement.

eveneens voorzien in informatie op Europees niveau. Een jaarlijks terugkerende lijst met vermoedens van ongewenste bijwerkingen of voorvallen wordt eveneens bijgehouden en door de promotor ter beschikking van de overheden gesteld.

## HOOFDSTUK XVII

### Aansprakelijkheid en verzekering

#### Art. 29

Dit artikel schrijft de promotor voor, alle aansprakelijkheid op zich te nemen die met de proefnemingen verband houdt en zich te verzekeren om deze aansprakelijkheid te dekken. De promotor moet de gevallen van aansprakelijkheid, met of zonder fout, van alle actoren in de proefneming dekken. Er werd voor een maximale bescherming van de deelnemer aan een proefneming geopteerd en enkel op deze wijze kan die keuze gewaarborgd worden.

## HOOFDSTUK XVIII

### Financiële bepalingen

#### Art. 30

De wet stelt in de eerste plaats het principe van de bijdrage aan de bevoegde overheid en van de retributie aan de ethische commissie, bijdrage waarvan de Koning het bedrag zal bepalen en waarvoor het onontbeerlijk is het bewijs aan te voeren, opdat het dossier met de aanvraag voor een toestemming of voor een gunstig advies onderzocht zou worden. Het is absoluut noodzakelijk dat de bijkomende belasting voor de administratieve diensten en de ethische comités zou worden vergoed, en dit *a fortiori* gelet op de zeer korte termijn die in de tekst zijn vastgesteld. Om deze reden wordt voorzien dat de bijdragen die door de promotoren zullen worden betaald, zullen bestemd zijn voor enerzijds de administratieve diensten die de aanvragen zullen beheren en anderzijds de financiering van de ethische comités. De opdrachten van de ethische comités zullen daarenboven worden gefinancierd door een retributie die aan deze rechtstreeks betaalbaar is.



## CHAPITRE XIX

**Dispositions particulières pour l'expérimentation non commerciale**

## Art. 31

Le considérant n° 14 de la Directive prévoit notamment que «des essais cliniques non commerciaux conduits par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique peuvent être très bénéfiques pour les patients concernés.» Dès le moment où la recherche académique est très poussée dans notre pays, il était souhaitable de prévoir, dans l'esprit du considérant n°14 de la Directive, quelques exceptions aux principes édictés dans la loi mais qui, s'ils étaient applicables aux chercheurs «non commerciaux», ne permettraient pas que ce type de recherche continue à exister. Il est évident qu'aucune des exceptions prévues ne remettent en cause la sécurité du patient puisque celle-ci ne saurait être différente selon que la recherche est commerciale ou académique, d'une part, pour une question de principe et d'autre part parce qu'une telle exception tuerait, à terme, la recherche académique. Concrètement, les quatre exceptions suivantes sont prévues :

- de promoteur est dispensé du paiement des redevances prévues pour l'autorité compétente et pour le comité d'éthique ;
- de promoteur qui effectue une expérimentation avec un médicament déjà enregistré ne doit pas remettre à l'autorité compétente de dossier chimico-pharmaceutique conforme à l'arrêté royal de 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments ;
- de promoteur qui n'est pas le détenteur du brevet sur le médicament ne dispose, en effet, pas de toutes les informations nécessaires à la constitution de ce dossier et puisque le médicament est déjà enregistré, la sécurité des participants n'est pas remise en cause ;
- en cas d'essai avec des médicaments expérimentaux, le Roi peut dispenser l'essai non commercial des exigences en matière de fabrication, d'importation, de distribution ou d'étiquetage des médicaments expérimentaux ;
- en cas d'expérimentation non commerciale, une dérogation est apportée au principe selon lequel un pharmacien hospitalier ne peut préparer et distribuer ses produits que pour l'hôpital au sein du quel il travaille. La convention à laquelle il est fait allusion est une convention portant spécifiquement sur le point dont question.

## HOOFDSTUK XIX

**Bijzondere bepalingen voor de niet-commerciële proefneming**

## Art. 31

Overweging nr. 14 van de Richtlijn voorziet in het bijzonder dat «de niet-commerciële klinische proeven die door onderzoekers worden geleid zonder de medewerking van de farmaceutische industrie, voor de betrokken patiënten zeer weldoend kunnen zijn». Gegeven het feit dat het academisch onderzoek in ons land ver is doorgedreven, was het wenselijk, geheel in de geest van de 14<sup>de</sup> overweging van de Richtlijn, te voorzien in enkele uitzonderingen op de in de wet vastgestelde principes, maar principes die, als ze op de «niet-commerciële» onderzoekers van toepassing waren, het voortbestaan van dit type van onderzoek zouden verhinderen. Het is duidelijk dat geen enkele van de voorziene uitzonderingen de veiligheid van de patiënt op losse schroeven zetten, vermits deze veiligheid niet zou kunnen verschillen naar gelang het onderzoek commercieel of academisch is; enerzijds is dit een kwestie van principe en anderzijds zou zo'n uitzondering het academisch onderzoek op termijn kapotmaken. Concreet wordt er voorzien in de volgende vier uitzonderingen:

- de promotor is vrijgesteld van het betalen van bijdragen die voor de bevoegde overheid en voor de ethische commissie voorzien zijn;
- de promotor die een proefneming uitvoert met een geneesmiddel dat al geregistreerd is, moet aan de bevoegde overheid geen chemico-farmaceutisch dossier overhandigen, overeenkomstig het koninklijk besluit van 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen ;
- de promotor die geen houder is van een octrooi op het geneesmiddel, beschikt inderdaad niet over alle informatie die nodig is om dit dossier samen te stellen en vermits het geneesmiddel al geregistreerd is, staat de veiligheid van de deelnemers buiten kijf ;
- in geval van proefnemingen met geneesmiddelen voor onderzoek, kan de Koning de niet-commerciële proefneming vrijstellen van de vereisten op het gebied van vervaardiging, invoer, verdeling en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek ;
- in geval van niet-commerciële proefnemingen, wordt een afwijking aangebracht aan het principe volgens hetwelk een ziekenhuisapotheker zijn producten enkel mag vervaardigen en verdelen voor het ziekenhuis waarbinnen hij werkt. De conventie waar men naar verwijst is een conventie die specifiek slaat op het punt waarvan sprake.

## CHAPITRE XX

**Dispositions générales**

## Art. 32

Cet article vise à ce que les volontaires sains sur lesquels se pratiquent les essais de phase 1 ne soient jamais « professionnalisés ». C'est pourquoi la tenue d'un registre central fédéral des volontaires sains qui ont participé ou qui participent à une expérimentation est prévue. D'autre part, cet article transpose l'article 11 de la Directive en imposant à l'autorité compétente de communiquer certaines informations à l'Agence européenne du médicament.

## Art. 33

Cet article regroupe les dispositions pénales applicables en cas de violation des dispositions de la présente loi et en particulier des dispositions relatives aux conditions « de fond » aux quelles il faut répondre pour commencer une expérimentation.

## CHAPITRE XXI

**Dispositions modificatives**

## Art. 34

Cet article n'appelle pas de commentaire.

## CHAPITRE XXII

**Dispositions transitoires**

## Art. 35

Cet article n'appelle pas de commentaire.

## CHAPITRE XXIII

**Entrée en vigueur**

## Art. 36

Cet article n'appelle pas de commentaire.

## HOOFDSTUK XX

**Algemene bepalingen**

## Art. 32

Dit artikel is erop gericht dat de gezonde vrijwilligers waarop de proeven van fase 1 worden toegepast, nooit « geprofessionaliseerd » kunnen worden. Daarom wordt bepaald dat men een centraal federaal register moet bijhouden van de gezonde vrijwilligers die aan een proefneming deelnemen. Anderzijds zet dit artikel, artikel 11 van de Richtlijn om door de bevoegde overheid te verplichten, bepaalde informatie aan het Europees Geneesmiddelenagentschap mee te delen.

## rt. 33

Dit artikel hergroepeert de strafbepalingen die toepasbaar zijn in geval van overtreding van de bepalingen van deze wet en in het bijzonder de bepalingen betreffende de « basis » voorwaarden waaraan men moet beantwoorden om aan een proefneming te beginnen.

## HOOFDSTUK XXI

**Wijzigende bepalingen**

## Art. 34

Dit artikel behoeft geen commentaar.

## HOOFDSTUK XXII

**Overgangsbepalingen**

## Art. 35

Dit artikel behoeft geen commentaar.

## Hoofdstuk XXIII

**Inwerkingtreding**

## Art. 36

Dit artikel behoeft geen commentaar.

**AVANT-PROJET DE LOI**

soutmis à l'avis du Conseil d'État

**Avant-projet de loi relatif  
aux expérimentations sur la personne humaine**

Vu 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 États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain;

Vu les avis du Comité consultatif de Bioéthique, donnés respectivement le 9 juillet 2001 et le 8 septembre 2003;

Vu l'avis de l'inspection des finances, donné le ...;

Vu l'accord du ministre du Budget, donné le ...;

Vu la délibération du Conseil des Ministres le ...;

Vu l'avis n° ... du Conseil d'État, donné le ... en application de l'article 84, alinéa 1<sup>er</sup>, 1° des lois coordonnées sur le Conseil d'État;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,

**CHAPITRE I****Disposition générale****Article 1**

La présente loi règle une matière visée à l'article 78 de la constitution.

**Chapitre II****DEFINITIONS ET CHAMP D'APPLICATION****Art. 2**

Pour l'application de la présente loi, il y a lieu d'entendre par :

1° «Agence européenne» : l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le Règlement N° 2309/93/CE du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

**VOORONTWERP VAN WET**

onderworpen aan het advies van de Raad van State

**Voorontwerp van wet  
inzake experimenten op natuurlijke persoon**

Gelet op richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke, reglementaire en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

Gelet op het advies van het Consultatief comité voor Bio-ethiek, respectievelijk gegeven op 9 juli 2001 en 8 september 2003;

Gelet op het advies van de Inspectie van Financiën, gegeven op ...;

Gelet op het akkoord van de minister van Begroting, gegeven op ...;

Gelet op het besluit van de Ministerraad ...;

Gelet op het advies nr. ... van de Raad van State, gegeven op ... bij toepassing van artikel 84, alinea 1, 1° van de gecoördineerde wetten op de Raad van State;

Op voorstel van onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,

**HOOFSTUK I****Algemene bepaling****Artikel 1**

Deze wet regelt een aangelegenheid bedoeld in artikel 78 van de Grondwet.

**HOOFDSTUK II****DEFINITIES EN TOEPASSINGSGBIED****Art. 2**

Voor de toepassing van voorliggende wet, moet worden verstaan onder:

1° «Europees Bureau»: Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opgericht door het Reglement Nr. 2309/93/EG van de Raad van 22 juli 1993 dat communautaire procedures vastlegt voor de toelating en bewaking van geneesmiddelen voor menselijk en veterinair gebruik en dat een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opricht.

2° «autorité compétente» : le ministre ayant la Santé publique dans ses attributions ou son délégué;

3° «brochure pour l'investigateur» : l'ensemble des données cliniques et non cliniques relatives au(x) médicament(s) expérimental(aux), et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) médicament(s) expérimental(aux);

4° «comité d'éthique» : l'instance indépendante qui :

– soit est visée à l'article 70<sup>ter</sup> de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux ;

– soit est rattachée à une faculté de médecine ou à la Société scientifique de médecine générale (SSMG) ou à la «Wetenschappelijke vereniging voor Huisartsgeneeskunde (WVVH)», est composée au minimum de 8 membres et au maximum de 15 membres représentant les deux sexes, dont une majorité de médecins, et au moins un juriste, et qui est agréée par l'autorité compétente, à la demande d'une faculté de médecine ou d'une Société scientifique de médecine générale. Chaque faculté de médecine et chaque Société de médecine générale ne peut introduire de demande d'agrément que pour un seul comité d'éthique ;

En outre, pour être habilité à exercer les missions prévues par la présente loi, à l'exception de la mission prévue à l'article 11, § 7, le comité d'éthique démontre à l'autorité compétente qu'il a analysé au moins 20 protocoles nouveaux par an, conformément aux dispositions de l'article 30.

5° «effet indésirable» : toute réaction nocive et non désirée liée à une expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;

6° «effet indésirable inattendu» : effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives à l'expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un essai, avec les informations relatives au produit ;

7° «essai clinique» : toute investigation menée chez la personne humaine, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité;

8° «essai non interventionnel» : étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure

2° «bevoegde overheid» : de Minister tot wiens bevoegdheid de volksgezondheid behoort, of zijn afgevaardigde;

3° «brochure voor de onderzoeker» : het geheel van klinische en niet klinische gegevens inzake experimentele geneesmiddelen, en die relevant zijn voor het bestuderen van dit/die experimentele geneesmiddel(en);

4° «ethisch comité» : onafhankelijke instantie die:

– ofwel is bedoeld door artikel 70<sup>ter</sup> van de wet op de ziekenhuizen, van 7 augustus 1987;

– ofwel die verbonden aan een faculteit geneeskunde of de Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsgeneeskunde (WVVH) of de «Société scientifique de médecine générale (SSMG)», die samengesteld is uit minimum 8 en uit maximum 15 leden, de twee geslachten vertegenwoordigend, waarvan een meerderheid aan geneesheren, en tenminste een jurist, en is erkend door de bevoegde overheid, op vraag van een faculteit geneeskunde of een Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsen. Elke faculteit geneeskunde of een Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsen mag slechts een verzoek tot erkenning indienen voor één enkel ethisch comité;

Om bovendien gemachtigd te zijn opdrachten uit te voeren, zoals bedoeld door deze wet, met uitzondering van de opdrachten bepaald door artikel 11, § 7, toont het ethische comité aan de bevoegde overheid aan dat het ten minste 20 nieuwe protocollen per jaar analyseert, overeenkomstig de bepalingen van artikel 30.

5° «ongewenst effect» : elke schadelijke en niet gewenste reactie in verband met een experiment en, wanneer het om een experimenteel geneesmiddel gaat, ongeacht de toegevoegde dosis;

6° «onverwacht ongewenst effect» : ongewenst effect waarvan de aard of de ernst niet overeenkomt met de informatie inzake het experiment en, wanneer het om een proef gaat, met de informatie inzake het product;

7° «klinische proeven» : elke onderzoek bij proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meer experimentele geneesmiddelen vast te stellen of te bevestigen, en/of eventuele ongewenste effecten van een of meer experimentele geneesmiddelen aan te tonen en/of de absorptie, de distributie, het metabolisme en de eliminatie van een of meerdere experimentele geneesmiddelen te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid ervan vast te stellen;

8° «proef zonder interventie» : studie binnen het kader waarvan het of de geneesmiddel(en) op een gebruikelijke manier zijn voorgeschreven, conform de in de toestemming om op de markt te worden gebracht bepaalde voorwaarden. De aanwijzing van de patiënt voor een gegeven therapeutische strategie is niet bij voorbaat vastgelegd door een proefprotocol, doch maakt deel uit van een courante praktijk, terwijl de beslissing om het geneesmiddel voor te schrijven volledig los

supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies;

9° «événement indésirable» : toute manifestation nocive chez un patient ou un participant au groupe traité dans une expérimentation qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;

10° «événement indésirable grave ou effet indésirable grave» : événement indésirable ou effet indésirable, qui entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales et ceci, lorsqu'il s'agit d'un essai, quelle que soit la dose ;

11° «expérimentation» : tout essai, étude ou investigation menée chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ;

12° «essai de phase I» : essai, généralement de première administration à l'homme, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance en fonction de la dose, d'étudier la pharmacocinétique et d'explorer le potentiel pharmacodynamique d'un médicament expérimental ;

13° «expérimentation monocentrique» : une expérimentation réalisée selon un seul protocole et sur un seul site;

14° «expérimentation multicentrique» : une expérimentation réalisée selon un même protocole mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs. Les sites d'expérimentation pouvant se trouver dans un seul État membre de la Communauté européenne, dans plusieurs États membres ou dans des États membres et des pays tiers ;

15° «expérimentation non-commerciale» : toute expérimentation dont :

a) le promoteur est soit une université, soit un hôpital visé par l'article 4, alinéa 2, de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux, soit le Fonds national de la Recherche scientifique, soit le «*Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek*» ou un fonds de recherche qui dépend d'un de ces deux organismes, soit un autre organisme agréé à cette fin en application des dispositions de l'article 31 de la présente loi ;

b) le détenteur du brevet d'un médicament ou de la marque déposée d'un dispositif médical sur lesquels portent l'expérimentation n'est, ni directement, ni indirectement, le promoteur de l'expérimentation ;

c) le promoteur exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données scientifiques qui en résultent.

staat van deze die het opnemen van de patiënt in de studie betreft. Geen enkele bijkomende procedure inzake diagnose of bewaking moet op de patiënt worden toegepast, terwijl epidemiologische methodes worden gebruikt om de ingezamelde gegevens te analyseren;

9° «ongewenste gebeurtenis»: elk schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een deelnemer aan de behandelde groep tijdens een experiment, dat niet noodzakelijk is verbonden met die behandeling;

10° «ernstige ongewenste gebeurtenis of ernstig ongewenst effect»: ongewenste gebeurtenis of ongewenst effect, die tot de dood leidt, die het leven van de deelnemer in gevaar brengt, die een ziekenhuisopname, of een verlenging ervan noodzaakt, een handicap of een aanzienlijke of langdurige ongeschiktheid veroorzaakt, of die zich vertaalt in een anomalie of congenitale misvorming, en dit, wanneer het om een proef gaat, ongeacht de dosis;

11° «experiment»: elke op de mens uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de biologische of medische kennis;

12° «proef van fase I»: proef die over het algemeen de eerste humane toediening betreft, die tot doel heeft het evalueren van de tolerantie in functie van de dosis, het bestuderen van de farmacokinetika en het exploreren van het farmacodynamisch potentieel van een experimenteel geneesmiddel ;

13° «monocentrische experimenten»: een experiment uitgevoerd volgens een enkel protocol en op een enkele site;

14° «multicentrische experimenten»: een experiment uitgevoerd volgens een zelfde protocol, doch op verschillende sites en derhalve door verschillende onderzoekers. De experiment-sites kunnen zich in een enkele lidstaat van de Europese Unie bevinden, in verschillende lidstaten of in lidstaten en derde landen;

15° «niet-commercieel experiment »: elk experiment waarvan:

a) de promotor, hetzij een universiteit of hetzij een ziekenhuis bedoeld in artikel 4, tweede paragraaf, van de wet op de ziekenhuizen van 7 augustus 1987, hetzij, het «*Fonds National de la Recherche Scientifique*», het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek of een onderzoeksfonds dat van deze afhangt, hetzij een ander daartoe erkend organisme bij toepassing van de bepalingen van artikel 31 van deze wet;

b) de houder van het brevet van een geneesmiddel of een gedeponeerd merk van een medisch hulpmiddel waarop de experimenten betrekking hebben, is noch rechtstreeks, noch onrechtstreeks de promotor van het experiment;

c) de promotor oefent de intellectuele eigendomsrechten uit op het concept van een experiment, de uitvoering ervan en de wetenschappelijke gegevens die eruit voortvloeien.



16° «inspection» : activité menée par l'autorité compétente en application des dispositions de l'article 26 pour procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'expérimentation et qui peuvent se trouver sur le site de l'expérimentation, dans les locaux du promoteur et /ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter.

17° «investigateur» : un médecin ou toute autre personne exerçant une profession visée par l'arrêté n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, qualifiés pour mener une expérimentation. L'investigateur est responsable de la conduite de l'expérimentation sur un site. Si, sur un site déterminé, l'expérimentation est réalisée par une équipe, l'investigateur est le directeur responsable de l'équipe et ce dernier peut être désigné comme investigateur principal;

18° «médicament» : le médicament au sens de l'article 1 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;

19° «médicament expérimental» : principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

20° «participant» : une personne participant à une expérimentation, qu'il soit ou non dans le groupe expérimental ou qu'il fasse partie du groupe témoin;

21° «promoteur» : une personne, une entreprise, une institution ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'une expérimentation;

22° «protocole» : un document décrivant le(s) objectif(s), la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'une expérimentation. Le terme protocole recouvre le protocole original ainsi que ses versions successives et ses modifications;

### Art. 3

La présente loi s'applique à la conduite des expérimentations sur la personne humaine, et plus particulièrement des essais cliniques, y compris multicentriques, en particulier en ce qui concerne l'application des bonnes pratiques cliniques visées à l'article 4.

Les articles de la présente loi qui sont spécifiques aux essais cliniques ne s'appliquent pas aux essais non interventionnels.

16° «inspectie»: door de bevoegde overheid uitgevoerde activiteit bij toepassing van artikel 26 teneinde over te gaan tot het officiële onderzoek van de documenten, installaties, registraties, systemen voor kwaliteitswaarborg en van elk ander element dat, naar het oordeel van de bevoegde overheid, verband houdt met het experiment en dat zich op de site van het experiment kan bevinden, in de lokalen van de promotor en/of het onderzoeksorganisme waaraan uitbesteed wordt, of in elke andere vestiging die de bevoegde overheid nodig acht te inspecteren.

17° «onderzoeker»: een geneesheer of elke andere persoon die een beroep uitoefent bedoeld in besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van beroepen in de gezondheidszorg en die gekwalificeerd is voor het leiden van een experiment. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het uitvoeren van de experimenten op een site. Indien het experiment op een bepaalde site is uitgevoerd door een team, dan is de onderzoeker de verantwoordelijke directeur van het team en die laatste kan worden aangeduid als hoofd-onderzoeker;

18° «geneesmiddel»: het geneesmiddel in de zin van artikel 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen;

19° «experimenteel geneesmiddel»: werkzaam bestanddeel onder farmaceutische vorm of placebo, getest of gebruikt als referentie in een klinische proef, inbegrepen de producten die reeds het voorwerp zijn van een toestemming om op de markt te worden gebracht, maar anders gebruikt of geformuleerd (presentatie of verpakking) dan de toegelaten vorm, of gebruikt voor een niet-toegelaten indicatie of om meer informatie te verkrijgen over de toegelaten vorm;

20° «deelnemer»: een persoon die aan een experiment deelneemt, ongeacht of hij van de proefgroep of de controle-groep deel uitmaakt;

21° «promotor»: een persoon, een onderneming, een instelling of een organisme dat verantwoordelijk is voor het opzetten, het beheer en/of de financiering van een experiment;

22° «protocol»: een document dat de doelstelling, het ontwerp, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van het experiment beschrijft. De term protocol dekt het originele protocol, alsook de opeenvolgende versies en de wijzigingen ervan;

### Art. 3

De huidige wet is van toepassing op het voeren van experimenten op de mens, en meer bepaald klinische proeven, met inbegrip van de multicentrische klinische proeven, in het bijzonder wat de toepassing van goede klinische praktijken, zoals bedoeld in artikel 4, betreft.

De artikelen van huidige wet die specifiek zijn voor klinische proeven, zijn niet van toepassing op proeven zonder interventie.

## CHAPITRE III

**Dispositions générales relatives à la protection des participants aux expérimentations**

## Art. 4

Tous les expérimentations, y compris les essais cliniques portant sur les études de bio disponibilité et de bio équivalence, sont conçues, mises en œuvre et notifiées conformément aux exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international comme devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des expérimentations et plus particulièrement des essais cliniques.

Le Roi peut, après avis du Comité consultatif de Bioéthique, déterminer tout ou partie de ces exigences appelées les «bonnes pratiques cliniques».

## Art. 5

Une expérimentation ne peut être entreprise ou poursuivie que si les conditions suivantes sont remplies:

1. l'expérimentation est scientifiquement justifiée et se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante;

2. l'expérience a pour objectif l'élargissement des connaissances de l'homme ou des moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;

3. il n'existe pas de méthode alternative d'efficacité comparable qui permette d'obtenir les résultats recherchés;

4. les risques et les inconvénients prévisibles ont été évalués au regard du bénéfice attendu pour la personne participant à l'expérimentation, ainsi que pour d'autres personnes, notamment quant à leur droit au respect de l'intégrité physique et mentale ainsi que quant à leur droit au respect de la vie privée et à la protection des données privées les concernant ;

5. l'évaluation aboutit à la conclusion selon laquelle les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques. L'expérimentation ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé ; les intérêts du patient priment toujours sur ceux de la science et de la société;

6. le protocole a fait l'objet d'un avis favorable d'un comité d'éthique et, lorsque la présente loi l'exige, d'une autorisation de l'autorité compétente conformément aux dispositions de l'article 12;

7. sans préjudice de l'application des dispositions des articles 6 à 9, la personne participant à l'expérimentation ou son représentant a donné son consentement et dispose d'un

## HOOFDSTUK III

**Algemene bepalingen betreffende de bescherming van deelnemers aan experimenten**

## Art. 4

Alle experimenten, ook klinische proeven inzake het bestuderen van bio-disponibiliteit en bio-equivalentie, worden ontworpen, toegepast en bekendgemaakt conform de kwaliteitsvereisten in ethische en wetenschappelijke domeinen, die internationaal zijn erkend en die moeten worden gerespecteerd tijdens de planning, de toepassing, de registratie en de bekendmaking van de experimenten, en meer bepaald van klinische proeven.

De Koning kan, na advies van het Consultatief comité voor Bio-ethiek, alle of een deel van de eisen die de «goede klinische praktijken» uitmaken, bepalen.

## Art. 5

Een experiment mag enkel worden aangevat of voortgezet indien volgende voorwaarden zijn vervuld:

1. het experiment is wetenschappelijk gerechtvaardigd en baseert zich op de laatste stand van wetenschappelijke kennis en op een toereikend preklinisch experiment;

2. het experiment heeft als doelstelling een uitbreiding van de kennis van de mens of van de middelen die zijn toestand kunnen verbeteren;

3. er bestaat geen alternatieve methode waarvan de effectiviteit vergelijkbaar is en die het mogelijk maakt dezelfde resultaten te bereiken;

4. de voorspelbare risico's en nadelen werden afgewogen tegen het verwachte voordeel voor de personen die aan het experiment deelnemen, alsook voor andere personen, ondermeer wat hun recht betreft op het respect van de fysieke en geestelijke integriteit, alsook wat hun recht op het respect van hun persoonlijke levenssfeer en de bescherming van persoonsgegevens betreft;

5. de evaluatie leidt tot het besluit dat de verwachte voordelen op therapeutisch vlak en inzake volksgezondheid de risico's rechtvaardigen. Het experiment mag slechts worden voortgezet voor zover voortdurend op de naleving van deze regel wordt toegezien de belangen van de patiënt hebben steeds voorrang op de belangen van de wetenschap en van de gemeenschap;

6. het protocol heeft het voorwerp uitgemaakt van een positief advies van een ethisch comité en, indien voorliggende wet het vereist, van een toestemming van de bevoegde overheid overeenkomstig de bepalingen van artikel 12;

7. ongeacht de toepassing van de bepalingen van artikels 6 tot 9, heeft de persoon die aan het experiment deelneemt, of zijn afgevaardigde, zijn goedkeuring gegeven en

point de contact auprès duquel elle peut obtenir de plus amples informations;

8. les soins dispensés aux participants et les décisions prises à leur égard sont de la responsabilité d'un praticien dûment qualifié conformément aux dispositions de l'arrêté n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé.

9. l'assurance et la couverture de la responsabilité de l'investigateur et du promoteur sont organisées conformément aux dispositions de l'article 29.

#### Art. 6

§ 1<sup>er</sup>. A l'exception des personnes visées aux articles 7, 8 et 9, une personne ne peut participer à une expérimentation que pour autant qu'elle y a consenti de manière libre et éclairée, les informations visées au paragraphe 2 lui ayant été fournies préalablement.

Ce consentement est donné par écrit. Lorsque la personne participant à l'expérimentation n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner son consentement oralement en présence d'au moins un témoin majeur et indépendant vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur.

§ 2. Les informations visées au § 1<sup>er</sup> concernent au moins la nature, la portée, les objectifs, les conséquences, les bénéfices escomptés, les risques de l'expérimentation, les circonstances dans lesquelles elle a lieu ainsi que l'identification et l'avis du comité d'éthique compétent conformément aux dispositions de l'article 11. Le participant ou son représentant pour les cas visés aux articles 7 et 8 ont, en outre, été informés de leurs droits de pouvoir, à tout moment, se retirer ou retirer le participant de l'expérimentation sans que ce dernier encoure un quelconque préjudice de ce fait.

Ces informations sont communiquées préalablement et par écrit, de manière claire et compréhensible, à la personne participant à l'expérimentation ou à son représentants dans les cas visés aux articles 7 et 8. Ces personnes ont, en outre, eu la possibilité de s'entretenir avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigation au sujet de ces informations.

§ 3. La personne participant à l'expérimentation ou son représentant dans les cas des articles 7 et 8, peuvent à tout moment et sans que le participant encoure un quelconque préjudice de ce fait, révoquer le consentement visé au § 1<sup>er</sup>.

beschikt hij over een contactpunt waar hij meer informatie kan verkrijgen;

8. de aan deelnemers verstrekte zorgen en de beslissingen die hen betreffend worden genomen vallen onder de verantwoordelijkheid van een gekwalificeerde beoefenaar conform de bepalingen van het besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van beroepen uit de gezondheidszorg.

9. de verzekering en de dekking van de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de promotor worden georganiseerd overeenkomstig de bepalingen van artikel 29.

#### Art. 6

§ 1. Met uitzondering van de in de artikelen 7, 8 en 9 bedoelde personen mag een persoon slechts aan een experiment deelnemen, voor zover hij op een vrije en geïnformeerde manier heeft toegestemd, waarbij de inlichtingen bedoeld in paragraaf 2 hem voorafgaand waren meegedeeld.

Deze toestemming geschiedt schriftelijk. Wanneer de persoon die aan het experiment deelneemt niet in staat is te schrijven, kan hij z'n toestemming mondeling geven in aanwezigheid van ten minste een meerderjarige getuige, die onafhankelijk is tegenover de promotor en de onderzoeker.

§ 2. De in § 1 bedoelde inlichtingen betreffen ten minste de aard, de draagwijdte, de doelstellingen, de gevolgen, de verwachte baten, de risico's van het experiment, de omstandigheden waarin het plaatsheeft, evenals de identificatie en het advies van het bevoegde ethische comité overeenkomstig de bepalingen van artikel 11. De deelnemer of zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in artikelen 7 en 8, zijn bovendien ingelicht over hun recht, om zich op elk ogenblik terug te trekken, of de deelnemer terug te trekken uit het experiment, zonder dat deze laatste daardoor enige schade oploopt.

Deze inlichtingen worden voorafgaand schriftelijk meegedeeld, op een duidelijke en begrijpelijke manier, aan de persoon die aan het experiment deelneemt of aan zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in artikelen 7 en 8. Deze personen verkregen bovendien de mogelijkheid tot een onderhoud over deze informatie met de onderzoeker of een lid van het onderzoeksteam.

§ 3. De persoon die aan het experiment deelneemt of zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in artikelen 7 en 8, kunnen op elk moment en zonder dat de deelnemer daardoor enige schade oploopt, de in § 1 bedoelde toestemming intrekken.

## CHAPITRE IV

**Dispositions particulières pour la protection des mineurs participant à des expérimentations**

## Art. 7

Sans préjudice du respect des conditions fixées par les articles 5 et 6, une expérimentation sur un mineur ne peut être entreprise que si :

1. Le consentement éclairé des parents exerçant l'autorité légale sur le mineur ou, à défaut, du tuteur du mineur, a été obtenu ; le mineur est impliqué dans l'exercice du droit en question, en tenant compte de son âge et de son degré de maturité. A cet effet, le mineur reçoit, préalablement à l'expérimentation, des informations adaptées à sa capacité de compréhension par un personnel pédagogiquement qualifié.

La volonté expresse du mineur est également examinée et respectée par l'investigateur dans la mesure où le mineur est capable de se former une opinion et d'évaluer les informations quant à sa participation à une expérimentation, à son refus d'y participer ou encore à son désir d'en être retiré.

Ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être retiré à tout moment sans que le mineur encoure un quelconque préjudice de ce fait.

2. Cette expérimentation doit soit se rapporter directement à une condition clinique dont le mineur souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs ;

3. L'expérimentation est essentielle pour valider les données obtenues, soit lors d'essais cliniques sur des sujets qui ont donné leur consentement soit par d'autres méthodes d'investigation et des avantages directs résultant de l'expérimentation sont obtenus pour le groupe de patients ;

4. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;

5. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont les membres comprennent au moins un pédiatre ou par un comité d'éthique qui a consulté un pédiatre sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux du protocole liés à la pédiatrie;

## HOOFDSTUK IV

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van minderjarigen die deelnemen aan experimenten**

## Art. 7

Ongeacht de naleving van de in de artikelen 5 en 6 bepaalde voorwaarden, is een experiment met minderjarigen slechts toegelaten op voorwaarde dat:

1. De geïnformeerde toestemming van de ouders die het wettelijke gezag over het kind uitoefenen, of, zo die er niet zijn, van de voogd van de minderjarige is verkregen; de minderjarige wordt betrokken bij de uitoefening van het bewuste recht, rekening houdend met zijn leeftijd en zijn graad van maturiteit. Daartoe ontvangt de minderjarige, voorafgaand aan het experiment, van pedagogisch gekwalificeerd personeel informatie die is aangepast aan zijn begripsvermogen.

De uitdrukkelijke wil van de minderjarige wordt eveneens onderzocht en nageleefd door de onderzoeker, voor zover de minderjarige in staat is zich een opinie te vormen en de informatie te evalueren wat betreft zijn deelname aan het experiment, zijn weigering eraan deel te nemen, of zijn wens zich terug te trekken.

Deze toestemming moet de veronderstelde wil van de minderjarige uitdrukken en kan op elk moment worden ingetrokken zonder dat de minderjarige daardoor enige schade oploopt.

2. Dit experiment moet hetzij rechtstreeks verband houden met een klinische toestand waaraan de minderjarige lijdt, hetzij van die aard zijn dat het enkel met minderjarigen kan worden uitgevoerd;

3. Het experiment is essentieel om de verkregen gegevens te valideren, hetzij tijdens klinische proeven met personen die hun goedkeuring hebben gegeven, hetzij via andere onderzoeksmethodes en rechtstreekse voordelen die voortvloeien uit het experiment, zijn verkregen voor de groep van patiënten;

4. Het experiment is ontworpen om de pijn, de ongemakken, de angst en enig ander voorspelbaar risico te beperken, rekening houdend met de ziekte en het ontwikkelingsniveau; het risiconiveau en de graad van ongemak moeten uitdrukkelijk worden omschreven en periodiek herbekeken;

5. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, dat is samengesteld uit ten minste een geneesheer-specialist in de kindergeneeskunde of door een ethisch comité dat een geneesheer-specialist in de pediatrie heeft geraadpleegd over de klinische, ethische en psychosociale problemen van het protocol die met de kindergeneeskunde verband houden ;

6. Aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé au mineur ou à ses représentants hormis des compensations;

7. Pour les essais cliniques, les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence européenne ont été suivies.

## CHAPITRE V

### Dispositions particulières pour la protection des majeurs incapables de donner leur consentement pour la participation à des expérimentations

#### Art. 8

Sans préjudice des conditions fixées par les articles 5 et 6, une expérimentation impliquant un majeur qui n'est pas en mesure de donner son consentement ne peut être entreprise que si les conditions suivantes sont remplies :

1. Le consentement éclairé du représentant légal a été obtenu. Ce consentement peut être retiré à tout moment sans que le majeur incapable d'exprimer sa volonté encoure un quelconque préjudice de ce fait.

Si un majeur qui n'est pas en mesure de donner lui-même son consentement éclairé à la participation à une expérimentation mais qui, à un moment où il était encore en mesure de le faire, a notifié par écrit son consentement ou son refus à la participation à une expérimentation cet élément doit être examiné et respecté par le représentant légal.

Le majeur est aussi souvent que possible, et proportionnellement à sa capacité de compréhension, impliquée dans l'exercice du droit en question. Plus particulièrement, il reçoit des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, au sujet de l'expérimentation, des risques et des bénéfices.

Le souhait explicite d'un sujet, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'expérimentation ou d'en être retiré à tout moment est examiné et respecté par l'investigateur ou, le cas échéant, par l'investigateur principal.

Chez le majeur qui tombe sous le statut de la minorité prolongée ou de la déclaration d'incapacité, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par ses parents ou par son tuteur.

Chez le majeur qui n'est pas concerné par les dispositions de l'alinéa précédent, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par un représentant désigné préalablement par l'intéressé, par un mandat écrit particulier daté et signé par les deux parties.

6. De minderjarige, of zijn vertegenwoordigers, ontvangen geen enkele aanmoediging of financieel voordeel, tenzij compensaties;

7. Voor de klinische proeven werden de overeenkomstige wetenschappelijke richtlijnen van het Europees Bureau gevolgd.

## HOOFDSTUK V

### Bijzondere bepalingen voor de bescherming van meerderjarigen die onbekwaam zijn hun toestemming voor de deelname aan experimenten te verlenen

#### Art. 8

Onverminderd de door artikels 5 en 6 bepaalde voorwaarden, is een experiment met een meerderjarige die niet in staat is zijn toestemming te verlenen slechts toegelaten indien volgende voorwaarden vervuld zijn:

1. De geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger is verkregen. Deze toestemming kan op elk ogenblik worden ingetrokken zonder dat de meerderjarige die onbekwaam is zijn wil te uiten daardoor enige schade oploopt.

Indien een meerderjarige die niet in staat is zelf zijn geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan een experiment maar die, op een ogenblik waarop hij nog in staat was dat te doen, schriftelijk zijn toestemming of weigering voor deelname aan een experiment had bekendgemaakt, dan moet dit element worden onderzocht en nageleefd door de wettelijke vertegenwoordiger.

De meerderjarige is zo frequent mogelijk, en proportioneel ten aanzien van zijn begripsbekwaamheid, betrokken bij de uitoefening van bedoeld recht. In het bijzonder verkrijgt hij de informatie, overeenkomstig zijn begripsbekwaamheid, inzake het experiment, de risico's en de baten.

De uitdrukkelijke wil van een persoon, die in staat is zich een mening te vormen en de informatie te evalueren, te weigeren deel te nemen aan een experiment, of er op enig ogenblik te worden uit teruggetrokken, wordt onderzocht en nageleefd door de onderzoeker of, desgevallend, de hoofdonderzoeker.

Bij de meerderjarige die onder het statuut van verlengde minderjarigheid valt, of onbekwaam is verklaard, wordt het recht in te stemmen met een deelname aan een experiment uitgeoefend door zijn ouders of voogd.

Bij de meerderjarige die niet valt onder de bepalingen van vorige paragraaf, wordt het recht om in te stemmen met deelname aan een experiment uitgeoefend door een vertegenwoordiger die voorafgaand door betrokkene via een bijzondere schriftelijke volmacht gedateerd en ondertekend door beide partijen, is aangewezen.



A défaut d'un tel mandat, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par l'époux cohabitant, le partenaire cohabitant légal ou le partenaire cohabitant effectif.

A défaut, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé, par ordre décroissant, par un enfant majeur, un parent, un frère ou une sœur majeur de l'intéressé. En cas de conflit entre deux ou plusieurs frères et sœurs majeurs, il est présumé ne pas y avoir eu de consentement.

2. L'expérimentation a un rapport direct avec l'état clinique, constituant une menace pour la vie ou affaiblissant la santé, dont souffre le majeur participant qui n'est pas capable de donner son consentement et elle est essentielle pour valider les données obtenues suite à des expérimentations sur des sujets capables de donner leur consentement ou suite à d'autres méthodes d'investigation ;

3. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement ; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;

4. Il existe un espoir justifié que l'expérimentation offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque ;

5. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont un membre est doté de compétences quant à la maladie et à la population concernée ou qui a consulté une personne compétente sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées ;

6. Aucun encouragement, ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;

7. Si le participant retrouve sa capacité à donner son consentement, l'investigateur doit immédiatement remplir les obligations prévues à l'article 6 à son égard; dans ce cas, le participant peut exiger que les données le concernant et obtenues grâce à cette expérimentation soient détruites, à l'exclusion des données visées aux points 9 et 10 de l'article 2.

## CHAPITRE V

### Dispositions particulières pour la protection des personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence

#### Art. 9

Lorsque le consentement ne peut être obtenu du fait de l'urgence, l'expérimentation ne peut être entreprise que si les conditions suivantes sont remplies :

Zonder dergelijke volmacht wordt het recht in te stemmen met deelname aan een experiment uitgeoefend door de samenwonende echtgenoot, de wettelijke samenwonende partner of de feitelijk samenwonende partner.

Indien die er niet zijn, wordt het recht in te stemmen met deelname aan een experiment in dalende volgorde uitgeoefend door een meerderjarig kind, een ouder, een meerderjarige broer of zuster van betrokkene. In het geval van onenigheid tussen twee of meerdere broers of zusters, wordt ervan uitgegaan dat de instemming niet gegeven is.

2. Het experiment houdt rechtstreeks verband met de klinische toestand, die een bedreiging voor het leven vormt of de gezondheid verzwakt, waaraan de deelnemende meerderjarige, die niet in staat is zijn toestemming te geven, lijdt, terwijl het experiment essentieel is om de gegevens, verkregen na experimenten met personen die bekwaam zijn hun toestemming te geven, of na andere onderzoeksmethodes, te valideren.

3. Het experiment is ontworpen om de pijn, de ongemakken, de angst en enig ander voorspelbaar risico te beperken, rekening houdend met de ziekte en het ontwikkelingsniveau; het risiconiveau en de graad van ongemak moeten uitdrukkelijk worden omschreven en periodiek herbekeken;

4. Er bestaat een gerechtvaardigde hoop dat het experiment een grotere baat oplevert dan het risico voor de betrokken patiënt, of dat het experiment helemaal geen risico vormt;

5. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, waarvan een lid over de nodige kennis omtrent de ziekte en de betrokken bevolking beschikt, of die personen heeft geraadpleegd die kennis hebben van klinische, ethische en psychosociale problemen die met de ziekte en de betrokken bevolking verband houden;

6. Geen enkele aanmoediging of financieel voordeel worden toegekend, met uitzondering van compensaties;

7. Indien de deelnemer zijn capaciteiten terugvindt om zijn toestemming te verlenen, moet de onderzoeker onmiddellijk de door artikel 6 bepaalde verplichtingen hem betreffend naleven; in dat geval kan de deelnemer vragen dat alle hem betreffende inlichtingen, verkregen door dit experiment, worden vernietigd, met uitzondering van de gegevens bedoeld in de punten 9 en 10 van artikel 2.

## HOOFDSTUK VI

### Bijzondere bepalingen voor de bescherming van personen van wie de goedkeuring niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid

#### Art. 9

Indien de goedkeuring niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid, mag het experiment enkel worden uitgevoerd indien volgende voorwaarden zijn vervuld:

1. L'expérimentation a un rapport direct avec l'état clinique, constituant une menace pour la vie ou susceptible d'induire des séquelles graves et définitives, dont souffre le participant dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence et elle est essentielle pour valider les données obtenues suite à des expérimentations sur des sujets capables de donner leur consentement ou suite à d'autres méthodes d'investigation ;

2. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement ; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;

3. Il existe un espoir justifié que l'expérimentation offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque ;

4. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont un membre est doté de compétences sur la maladie et de la population concernée ou qui a consulté une personnes compétente sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées ; le comité d'éthique se prononce explicitement sur l'exception à la règle du consentement éclairé préalable à l'expérimentation.

5. Aucun encouragement, ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;

6. L'investigateur doit remplir les obligations prévues à l'article 6 à l'égard du participant dès qu'il est capable de donner son consentement ou à l'égard de son représentant tel que défini aux articles 7 et 8, § 1, 1 dès qu'il est possible de le contacter.

Dans ces cas, le participant ou son représentant peuvent solliciter la destruction de tout renseignement concernant ce participant et obtenu grâce à cette expérimentation.

## CHAPITRE VII

### Début d'une expérimentation

#### Art. 10

L'expérimentation ne peut commencer que pour autant que le promoteur soit en possession d'un avis favorable rendu par un comité d'éthique conformément aux dispositions du chapitre 9.

En outre, lorsqu'il s'agit d'un essai clinique, celui-ci ne peut commencer que pour autant que le promoteur soit en possession d'une autorisation de l'autorité compétente rendue conformément aux dispositions du chapitre 10.

1. Het experiment houdt een rechtstreeks verband met de klinische toestand, die een bedreiging voor het leven vormt of die tot ernstige en blijvende letsels kan leiden, waaraan de deelnemende lijdt, wiens goedkeuring niet kan worden verkregen door de hoogdringendheid, en die essentieel is om de gegevens, verkregen na experimenten met personen die bekwam zijn hun goedkeuring te geven, of ingevolge andere onderzoeksmethodes, te valideren.

2. Het experiment is ontworpen om de pijn, de ongemakken, de angst en eender ander voorspelbaar risico te beperken, rekening houdend met de ziekte en het ontwikkelingsniveau; het risiconiveau en de graad van ongemak moeten uitdrukkelijk worden omschreven en periodiek herbekeken;

3. Er bestaat een gerechtvaardigde hoop dat het experiment een grotere winst oplevert dan het risico voor de betrokken patiënt, of dat het helemaal geen risico vormt;

4. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, waarvan een lid over de nodige kennis omtrent de ziekte en de betrokken populatie beschikt, of die personen heeft geraadpleegd die kennis hebben over klinische, ethische en psychosociale problemen die met de ziekte en de betroffen bevolking te maken hebben; het ethische comité spreekt zich uitdrukkelijk uit over de uitzondering op de regel van de geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het experiment.

5. Geen enkele aanmoediging of financieel voordeel, worden toegekend, tenzij compensaties ;

6. De onderzoeker moet de door artikel 6 bepaalde verplichtingen tegenover de deelnemer naleven, zodra hij in staat is zijn toestemming te verlenen of tegenover zijn vertegenwoordiger, zoals bepaald door artikels 7 en 8, § 1, 1, van zodra het mogelijk is met hem contact op te nemen.

In dat geval kan de deelnemer of zijn vertegenwoordiger vragen dat alle hem betreffende inlichtingen, verkregen dankzij dit experiment, zouden worden vernietigd.

## HOOFDSTUK VII

### Begin van een experiment

#### Art. 10

Het experiment mag slechts beginnen op voorwaarde dat de promotor in het bezit is van een gunstig advies van een ethisch comité overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk 9.

Indien het bovendien gaat om een klinische proef, mag deze slechts aanvangen op voorwaarde dat de promotor in het bezit is van een toelating van de bevoegde overheid, verleend overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk 10.

## CHAPITRE VIII

## Du comité d'éthique

## Art. 11

§ 1. L'investigateur qui souhaite organiser une expérimentation en Belgique introduit sa demande au comité d'éthique.

§ 2. Dans le cas d'une expérimentation monocentrique, l'avis favorable, visé au § 1<sup>er</sup>, est émis par le comité d'éthique agréé lié au site ou à la structure où l'expérimentation est réalisée. Si ce site ou cette structure ne disposent pas d'un comité d'éthique, l'avis favorable est alors émis par un comité d'éthique désigné par le promoteur.

§ 3. Dans le cas d'un essai clinique multicentrique, l'avis favorable est émis par un seul comité d'éthique quel que soit le nombre de sites sur lesquels l'expérimentation est prévue.

Si un seul des sites est soit un hôpital universitaire visé par l'article 4, alinéa 2, de la loi sur les hôpitaux, ou un hôpital visé à l'article 7, 1<sup>o</sup>, g), 1<sup>o</sup>, de l'arrêté royal du 25 avril 2002 relatif à la fixation et à la liquidation du budget des moyens financiers des hôpitaux, ou visé à l'article 7, 1, g), 2<sup>o</sup> du même arrêté avec une activité monodisciplinaire, l'avis favorable unique est émis par le comité d'éthique de cet hôpital.

Si plusieurs sites sont des hôpitaux universitaires, tels que visés à l'alinéa précédent, l'avis favorable unique est émis par un des comités d'éthique liés à ces hôpitaux et désigné par le promoteur parmi les comités d'éthique.

Si aucun des sites ne répond aux critères des deux alinéas précédents, mais que l'un des sites est un hôpital, l'avis favorable unique est émis par le comité d'éthique de cet hôpital.

Si plusieurs sites sont des hôpitaux tels que visés à l'alinéa précédent, l'avis favorable unique est émis par un des comités d'éthique liés à ces hôpitaux et désigné par le promoteur.

Si aucun des sites n'est un site hospitalier, l'avis favorable unique est émis par le comité d'éthique désigné par le promoteur.

§ 4. Le comité d'éthique, compétent pour émettre l'avis favorable, formule son avis en tenant compte des éléments suivants:

1. la pertinence de l'expérimentation et de sa conception;
2. le caractère acceptable de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus ainsi que le bien-fondé des conclusions, particulièrement sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique.

## HOOFDSTUK VIII

## Ethisch comité

## Art. 11

§ 1. De onderzoeker die een experiment in België wil organiseren richt zijn verzoek tot een ethisch comité.

§ 2. In het geval van een monocentrisch experiment wordt het in § 1 bedoelde gunstig advies uitgesproken door een erkend ethisch comité verbonden met de site of de structuur waar het experiment wordt uitgevoerd. Indien deze site of deze structuur niet over een ethisch comité beschikt, wordt het gunstige advies uitgebracht door een door de promotor aangeduid ethisch comité.

§ 3. In het geval van een multicentrische klinische proef wordt het gunstige advies uitgebracht door een enkel ethisch comité, ongeacht het aantal sites waar het experiment is gepland.

Indien slechts een van de sites een universitair ziekenhuis is zoals bedoeld in artikel 4, tweede paragraaf, van de wet op de ziekenhuizen, of een ziekenhuis zoals bedoeld in artikel 7, 1), g), 1<sup>o</sup>, van het koninklijk besluit van 25 april 2002 betreffende het vastleggen en het vereffenen van het budget van financiële middelen van een ziekenhuis, of in artikel 7, 1), g), 2<sup>o</sup> van hetzelfde besluit met een monodisciplinaire activiteit, dan wordt het enige gunstige advies uitgebracht door het ethisch comité van dat ziekenhuis.

Indien meerdere sites universitaire ziekenhuizen zijn, zoals bedoeld in het vorige paragraaf, dan wordt het enige gunstige advies uitgebracht door één van de ethische comités van deze ziekenhuizen dat uit de verschillende ethische comités is aangeduid door de promotor.

Indien geen van de sites aan de criteria van de twee vorige paragrafen beantwoordt, doch één van de sites een ziekenhuis is, dan wordt het enige gunstige advies verleend door het ethisch comité van dat ziekenhuis.

Indien meerdere sites ziekenhuizen zijn, zoals bedoeld in het vorige paragraaf, dan wordt het enige gunstige advies uitgebracht door één van de ethische comités van deze ziekenhuizen en aangeduid door de promotor.

Indien geen van de sites een vestigingsplaats van een ziekenhuis is, dan wordt het enige gunstige advies uitgebracht door het door de promotor aangeduide ethische comité.

§ 4. Het ethische comité dat bevoegd is om een gunstig advies uit te brengen, formuleert zijn advies rekening houdend met volgende elementen:

1. de relevantie van het experiment en van het ontwerp;
2. het aanvaardbare karakter van de evaluatie van de verwachte baten en risico's alsook de gegrondheid van de conclusies, meer bepaald op therapeutisch vlak en inzake volksgezondheid.

3. le protocole;
4. l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs ;
5. la brochure destinée à (aux) investigateur(s);
6. la qualité des installations;
7. l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la justification de la recherche sur des sujets incapables de donner leur consentement ou dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence quant à leur participation à un expérimentation;
8. les dispositions prévues en vue de la répartition et/ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'expérimentation;
9. des assurances ou d'autres garanties couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur; celles-ci doivent répondre aux dispositions de l'article 29 ;
10. les montants et les modalités éventuelles de rétribution/d'indemnisation des investigateurs et des participants ainsi que les éléments pertinents de chaque contrat conclu entre le promoteur et le site;
11. les modalités de recrutement des participants.

§ 5. Le comité d'éthique dispose, pour communiquer son avis motivé à l'investigateur, d'un délai de 15 jours maximum dans le cas d'un essai de phase I monocentrique et de 28 jours maximum dans les cas des autres expérimentations. Ces délais se comptent à dater de la réception de la demande rédigée en bonne et due forme, pour autant que les redevances visées à l'article 30 aient été acquittées.

§ 6. Durant la période d'examen de la demande d'avis, le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies par le demandeur. Les délais prévus au § 5 sont suspendus jusqu'à la réception des renseignements complémentaires.

Les délais prévus au § 5 ne peuvent être prolongés, à l'exception des cas visés aux §§ 11 et 12 du présent article.

§ 7. Dans le cas d'un essai multicentrique, la demande d'avis favorable est introduite concomitamment auprès du comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique et auprès des comités qui sont attachés aux sites sur lesquels se déroulerait l'expérimentation si elle avait lieu.

Le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique dispose d'un délai de 20 jours pour communiquer aux autres comités d'éthique concernés son avis et pour les interroger quant à la capacité du site à répondre aux conditions visées aux points 4, 6 et 7 du paragraphe 4.

3. het protocol;
4. de bekwaamheid van de onderzoeker en zijn medewerkers;
5. de brochure bestemd voor de onderzoeker(s);
6. de kwaliteit van de installaties;
7. de gelijkwaardigheid en de volledigheid van de te verstrekken schriftelijke informatie alsook de te volgen procedure om de geïnformeerde toestemming te verkrijgen en de rechtvaardiging van het onderzoek van personen die onbekwaam zijn om hun toestemming te verlenen of wiens toestemming niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid wat hun deelname aan een experiment betreft;
8. de voorziene bepalingen met het oog op de verdeling en/of schadeloosstelling in geval van schade of overlijden die zijn toe te schrijven aan het experiment;
9. verzekeringen of andere waarborgen die de aansprakelijkheid van de onderzoeker of de promotor dekken; deze moeten voldoen aan de bepalingen van artikel 29 ;
10. de eventuele bedragen en betalings-/vergoedingsmodaliteiten van de onderzoekers en deelnemers, evenals de relevante elementen uit elke overeenkomst tussen de promotor en de site;
11. modaliteiten inzake rekrutering van de deelnemers.

§ 5. Het ethisch comité beschikt over een termijn van maximaal 15 dagen, in het geval van een monocentrische proef van fase I, en over maximaal 28 dagen in het geval van andere experimenten, om zijn gemotiveerd advies aan de onderzoeker over te maken. Deze termijnen vangen aan bij de ontvangst van de in de vereiste vorm opgestelde aanvraag, op voorwaarde dat de in artikel 30 bedoelde bijdragen zijn betaald.

§ 6. Tijdens de periode van onderzoek naar de vraag om advies, kan het ethisch comité dat bevoegd is om het enige advies uit te brengen, slechts één verzoek formuleren om inlichtingen te bekomen die de informatie die de aanvrager reeds verschaft heeft, aanvullen. De termijnen die voorzien zijn in § 5 worden geschorst tot de bijkomende inlichtingen verschaft zijn.

De termijnen die voorzien zijn in § 5 mogen niet verlengd worden, met uitzondering van de gevallen die vermeld worden in §§ 11 en 12 van huidig artikel.

§ 7. In het geval van een multicentrische proef, wordt de vraag om advies tegelijkertijd gericht aan het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enige advies en aan de ethische comités die verbonden zijn aan de sites waarop het experiment zich zou ontwikkelen indien dit plaatsvond.

Het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enige advies beschikt over een termijn van 20 dagen om zijn advies mede te delen aan de andere betrokken ethische comités en om deze ethische comités te bevragen inzake de capaciteit van elke betrokken site om te beantwoorden aan de voorwaarden bedoeld in § 4, 4°, 6° en 7°.

Ces comités disposent alors d'un délai de 5 jours pour transmettre une réponse au comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique. Ils répondent par l'affirmative ou par la négative, sans qu'il leur soit possible de proposer d'amendement, à l'exception du point 7°. Si la réponse du comité ne parvient pas au comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique dans les délais impartis, le site auquel le comité d'éthique est attaché ne peut accueillir l'essai.

§ 8. Le comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique dispose d'un délai de 3 jours à dater de l'expiration du délai accordé aux comités d'éthiques qui ne sont pas habilités à remettre l'avis unique pour notifier, l'avis unique à l'investigateur.

§ 9. Le Roi fixe les modalités d'une procédure accélérée par laquelle l'avis favorable relatif à une expérimentation qui n'est pas un essai de phase I est communiqué au demandeur dans un délai de 15 jours.

§ 10. Les délais visés au §5 peut être prolongé de 30 jours dans les cas d'essais impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulothérapie somatique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

En outre, le délai allongé de 30 jours peut être prolongé de maximum 90 jours en cas de consultation du Conseil de Biosécurité, visé à l'article 2 de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produit en contenant et abrogeant l'arrêté royal.

§ 11. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai pour la cellulothérapie xéno génique.

## CHAPITRE IX

### Autorisation de l'autorité compétente en cas d'essai clinique

#### Art. 12

§ 1. Le promoteur qui souhaite organiser un essai clinique en Belgique introduit sa demande à l'autorité compétente par courrier recommandé.

§ 2. Le promoteur est tenu de joindre au formulaire de demande les informations suivantes:

1°) la composition qualitative et quantitative complète du médicament, avec indication des principes actifs, en termes usuels et, si une telle dénomination existe, avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ;

Deze laatste comités beschikken over een termijn van 5 dagen om een antwoord over te maken aan het ethisch comité dat het enige advies uitbrengt. Deze geven een bevestigend of een weigerend antwoord, zonder dat ze een voorstel tot wijziging kunnen voorleggen behalve op punt 7°. Indien het antwoord het comité dat bevoegd is om het enige advies uit te brengen niet bereikt, kan de site waaraan het ethisch comité verbonden is, de proef niet aanvagen.

§ 8. Het ethisch comité dat het enige advies uitbrengt, beschikt over een termijn van 3 dagen vanaf de afloop van de termijn die aan de ethische comités werd toegekend die niet gerechtigd zijn om het enige advies uit te brengen om het enige advies aan de onderzoeker bekend te maken.

§ 9. De Koning bepaalt de modaliteiten met betrekking tot een versnelde procedure waardoor het gunstig advies betreffende een experiment dat niet een proef van fase I uitmaakt, binnen een termijn van 15 dagen wordt medegedeeld aan de aanvrager.

§ 10. De termijnen die beoogd worden in § 5 kunnen met 30 dagen verlengd worden in de gevallen van proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, alsook op alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten.

Bovendien kan de termijn die reeds met 30 dagen verlengd was, nog eens met maximum 90 dagen verlengd worden in geval van raadpleging van de Raad voor Bioveiligheid, bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

§ 11. Er bestaat geen beperking van de termijn voor celtherapie met xenogenen.

## HOOFDSTUK IX

### Machtiging van de bevoegde overheid in geval van klinische proef

#### Art. 12

§ 1. De promotor die in België een klinische proef wenst te organiseren, richt zijn verzoek per aangetekende brief aan de bevoegde overheid.

§ 2. De promotor wordt geacht de volgende informatie aan zijn verzoek toe te voegen:

1°) de volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het geneesmiddel, met aanduiding van de actieve bestanddelen, in gebruikelijke bewoordingen en, als een dergelijke benaming bestaat, met de gemeenschappelijke internationale benaming die aanbevolen wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie;



2°) un dossier chimico-pharmaceutique dont le contenu est fixé par le Roi ;

Toutefois, si le médicament n'a pas été enregistré en Belgique mais qu'une autorisation pour un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs a été accordée dans un autre état-membre de l'Union Européenne, un état qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européen ou un état avec lequel la Communauté Européenne a fait des arrangements appropriés assurant que le fabricant du médicament respecte les normes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments qui sont au moins équivalentes à celles établies par la Communauté Européenne, le dossier chimico-pharmaceutique peut être remplacé par une déclaration officielle de autorité compétente de cet État.

3°) une attestation certifiant que la fabrication du médicament concerné peut être réalisée dans le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments visés à l'annexe 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation ;

4°) le protocole ;

5°) la brochure pour le(s) investigateur(s).

#### Art. 13

§ 1<sup>er</sup>. L'autorité compétente dispose, pour communiquer au promoteur le fait qu'elle a des objections au commencement de l'essai, d'un délai de 15 jours maximum dans le cas d'un essai monocentrique de phase I et de 28 jours maximum dans les cas des autres essais. Ces délais se comptent à dater de la réception de la demande rédigée en bonne et due forme, pour autant que la redevance visée à l'article 30 ait été acquittée.

§ 2. Le Roi fixe les modalités d'une procédure accélérée par laquelle l'autorisation relative à une expérimentation qui n'est pas un essai de phase I est accordée au promoteur dans un délai de 15 jours.

§ 3. Les délais visés au § 1 peuvent être prolongés de 30 jours dans les cas d'essais impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulothérapie somatique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

En outre, ce délai peut être prolongé de maximum 90 jours en cas de consultation du Conseil de Biosécurité, visé à l'article 2 de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produit en contenant.

§ 4. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai pour la cellulothérapie xéno génique.

2°) een chemisch-farmaceutisch dossier waarvan de inhoud door de Koning vastgesteld wordt ;

Indien het geneesmiddel evenwel niet in België geregistreerd is doch indien een vergunning voor een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling qua actieve bestanddelen toegekend is in een andere lidstaat van de Europese Unie of in een staat waarmee de Europese Gemeenschap passende regelingen getroffen heeft die verzekeren dat de producent van het geneesmiddel de productienormen van geneesmiddelen naleeft die minstens gelijkwaardig zijn aan de normen die door de Europese Gemeenschap vastgelegd zijn, mag het chemisch-farmaceutische dossier vervangen worden door een officiële verklaring van de bevoegde overheid van die staat.

3°) een attest dat verzekert dat bij de productie van het betrokken geneesmiddel de normen en de richtlijnen van productie van geneesmiddelen die opgenomen zijn in bijlage 2 van het koninklijke besluit van 6 juni 1960 met betrekking tot de productie en de verstrekking van geneesmiddelen, nageleefd worden;

4°) het protocol;

5°) de brochure voor de onderzoeker(s).

#### Art. 13

§ 1. De bevoegde overheid beschikt, om aan de promotor mee te delen dat ze bezwaar heeft tegen de aanvang van de proef, over een termijn van maximum 15 dagen in het geval van een monocentrische proef van fase I en over een termijn van maximum 28 dagen voor de andere proeven. Deze termijnen vangen aan bij de ontvangst van het verzoek dat aan de vormvereisten beantwoordt, op voorwaarde dat de in artikel 30 bedoelde bijdragen zijn betaald.

§ 2. De Koning bepaalt de modaliteiten met betrekking tot een versnelde procedure waardoor de vergunning betreffende een experiment dat niet een proef van fase I uitmaakt, binnen een termijn van 15 dagen wordt verleend aan de promotor.

§ 3. De termijnen bedoeld in § 1, kunnen met 30 dagen verlengd worden in de gevallen van proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, alsook op alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten.

Bovendien kan deze termijn nog eens met 90 dagen verlengd worden in geval van raadpleging van de Raad voor Bioveiligheid, bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

§ 4. Er bestaat geen beperking van de termijn voor xenogene celtherapie.

## Art. 14

L'autorité compétente, lors de l'examen du protocole et de la brochure pour l'investigateur, ne se prononce que sur les points en rapport avec la qualité du médicament, les autres points faisant déjà l'objet d'un avis du comité d'éthique.

## Art. 15

L'autorité compétente tient compte, lors de l'examen du dossier, du fait qu'une autorisation a déjà été accordée pour le même essai clinique par l'autorité compétente d'un autre État membre ou un État qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européen.

## Art. 16

Si l'autorité compétente a fait part au promoteur d'objections motivées, celui-ci peut modifier le contenu de sa demande une seule fois en tenant compte des objections. Le délai dans lequel l'autorité compétente se prononce est suspendu à partir du moment où elle a notifié au demandeur les objections motivées.

Si le promoteur ne modifie pas sa demande dans un délai d'un mois, l'autorisation pour la conduite d'un essai clinique est refusée.

## Art. 17

Dans le cas des essais cliniques des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et qui sont visés à la partie A de l'annexe du Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ainsi que d'autres médicaments tels que les médicaments dont l'(les) ingrédient(s) est (sont) un (des) produit(s) biologique(s) d'origine humaine ou animale ou contient (contiennent) des composants biologiques d'origine humaine ou animale, ou dont la fabrication nécessite de tels composants, une autorisation écrite de l'autorité compétente est nécessaire avant le commencer l'essai.

Sont également soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xéno génique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

## Art. 18

L'autorisation de la conduite d'un essai clinique est délivrée sans préjudice de l'application, le cas échéant, de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le

## Art. 14

De bevoegde overheid, spreekt zich ten tijde van het onderzoek van het protocol en van de brochure voor de onderzoeker, enkel uit over de punten die verband houden met de kwaliteit van het geneesmiddel. De overige punten maken het voorwerp uit van een advies van het ethisch comité.

## Art. 15

De bevoegde overheid houdt, bij het onderzoek van het dossier, rekening met het feit dat reeds een vergunning werd toegekend voor dezelfde klinische proef door de bevoegde overheid van een andere Lidstaat of van een Lidstaat van het Akkoord van de Europese Economische Ruimte.

## Art. 16

Indien de bevoegde overheid de promotor kennis heeft gegeven van gemotiveerde bezwaren, kan deze de inhoud van zijn vraag één maal wijzigen, rekening houdend met de bezwaren. De termijn binnen welke de bevoegde overheid zich uitsprekt, wordt geschorst vanaf het ogenblik waarop de overheid de gemotiveerde bezwaren aan de aanvrager heeft bekendgemaakt.

Indien de promotor zijn vraag niet binnen de termijn van één maand wijzigt, wordt de vergunning voor de uitvoering van een klinische proef geweigerd.

## Art. 17

In het geval van de klinische proeven op geneesmiddelen die geen vergunning hebben om op de markt gebracht te worden in de zin van artikel 1, §1 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, en die vermeld worden in deel A van de bijlage aan het Verordening (EEC) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 die communautaire procedures invoert voor de vergunning en de controle op geneesmiddelen voor gebruik bij mensen en dieren en een Europees Bureau tot stand brengt om de geneesmiddelen te beoordelen, alsook andere geneesmiddelen zoals geneesmiddelen waarvan het (de) ingrediënt(en) een biologisch(e) product is (zijn) van menselijke of dierlijke oorsprong of biologische bestanddelen van menselijke of dierlijke oorsprong bevat (bevatten), of waarvan de productie zulke bestanddelen vereist, is een geschreven vergunning van de bevoegde overheid nodig alvorens de proef aan te vangen.

Klinische proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor gentherapie, somatische celtherapie, met inbegrip van xenogene celtherapie, alsook alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten, worden eveneens onderworpen aan een voorafgaande schriftelijke vergunning alvorens deze aangevat worden.

## Art. 18

De vergunning voor de uitvoering van een klinische proef wordt desgevallend afgeleverd zonder afbreuk te doen aan de toepassing van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in

marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant.

## CHAPITRE X

### Modifications dans la conduite d'une expérimentation

#### Art. 19

§ 1<sup>er</sup>. Si, après le début de l'expérimentation, le promoteur souhaite apporter des modifications substantielles au protocole et qui sont de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'expérimentation, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, l'investigateur notifie les raisons et le contenu de ces modifications au(x) comité(s) d'éthique concerné(s) dans un amendement adressé par courrier recommandé et le promoteur, dans le cas d'un essai clinique, à l'autorité compétente.

Le Roi peut établir une liste des modifications qui sont considérées comme substantielles.

§ 2. Le comité d'éthique concerné dans le cas d'une expérimentation monocentrique ou le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique dans le cas d'une expérimentation multicentrique analyse la demande de modification conformément aux dispositions de l'article 11.

§ 3. En cas d'essai clinique, l'autorité compétente analyse la demande de modification conformément aux dispositions de l'article 12.

§ 4. Dans le cas d'une expérimentation qui n'est pas un essai clinique, la modification du protocole ne peut être mise en œuvre en cas d'avis défavorable du comité d'éthique visé au paragraphe 2.

Dans le cas d'un essai clinique, en cas d'avis favorable du comité d'éthique et si l'autorité compétente n'a pas formulé d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'expérimentation en suivant le protocole modifié.

Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification.

#### Art. 20

§ 1<sup>er</sup>. Sans préjudice de l'application des dispositions de l'article 19, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat en toutes circonstances, notamment en cas de survenue de tout fait nouveau

het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

## HOOFDSTUK X

### Wijzigingen in de uitvoering van een experiment

#### Art. 19

§ 1. Wanneer de promotor na het begin van het experiment aan het protocol substantiële wijzigingen wil aanbrengen die repercussies hebben op de veiligheid van de deelnemers of de interpretatie wijzigen van de wetenschappelijke bewijsstukken die het verloop van het experiment ondersteunen, of die op het even welke manier significant zijn, meldt de onderzoeker de redenen en de inhoud van deze wijzigingen aan het(de) betrokken ethisch(e) comité(s) in een per aangetekende brief verstuurd amendement, en de promotor aan de bevoegde overheid ingeval van een klinische proef.

De Koning kan een lijst van wijzigingen opstellen die als substantieel worden beschouwd.

§ 2. In het geval van een monocentrisch experiment analyseert het betrokken ethisch comité deze aanvraag tot wijziging in overeenstemming met de bepalingen van artikel 11; in het geval van een multicentrisch experiment is dat het comité dat bevoegd is om het enige advies uit te brengen.

§ 3. In geval van klinische proeven onderzoekt de bevoegde overheid de aanvraag tot wijziging overeenkomstig de bepalingen van artikel 12.

§ 4. In geval van een experiment dat geen klinische proef is, mag het protocol niet worden gewijzigd bij ongunstig advies van het ethisch comité bedoeld in paragraaf 2.

In geval van een klinische proef zet de promotor, bij gunstig advies van het ethisch comité en wanneer de bevoegde overheid geen gemotiveerd bezwaar heeft gemaakt tegen deze substantiële wijzigingen, zijn experiment voort overeenkomstig het gewijzigde protocol.

In het tegengestelde geval houdt de promotor rekening met de bezwaren en past hij de geplande wijziging van het protocol aan die bezwaren aan, of trekt zijn aanvraag tot wijziging in.

#### Art. 20

§ 1. Onverminderd de toepassing van de bepalingen van artikel 19 treffen de promotor en de onderzoeker de gepaste dringende veiligheidsmaatregelen om de deelnemers in alle omstandigheden tegen een direct gevaar te beschermen, met name in geval van elk nieuw feit in het verloop van het exper-

concernant le déroulement de l'expérimentation lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants à l'expérimentation.

§ 2. Le promoteur informe sans délai le ou les comité(s) d'éthique et, dans le cas d'un essai clinique, l'autorité compétente, de ces faits nouveaux et des mesures prises en application de ce même § 1.

## CHAPITRE XI

### Fin d'une expérimentation

#### Art. 21

§ 1<sup>er</sup>. Le promoteur avise le comité d'éthique compétent en cas d'expérimentation monocentrique et le comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique en cas d'expérimentation multicentrique de la fin de l'expérimentation dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'essai.

Si l'expérimentation est un essai clinique, le promoteur en avise également et dans le même délai l'autorité compétente.

§ 2. Le délai de 90 jours est ramené à 15 jours lorsque l'arrêt de l'expérimentation doit être anticipé et les notifications exposent clairement les raisons qui motivent l'anticipation de l'arrêt.

§ 3. Le Roi peut établir les modalités de communication de la fin de l'expérimentation.

## CHAPITRE XII

### Suspension ou interdiction de l'expérimentation et infractions

#### Art. 22

§ 1<sup>er</sup>. Si le comité d'éthique a des raisons objectives de considérer que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 10 ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en informe le promoteur et l'investigateur, qui disposent d'un délai d'une semaine pour remettre leur avis.

En cas de risque imminent, le délai d'une semaine peut être réduit.

§ 2. Si après réception des avis visés au § 1 ou en l'absence de remise de ceux-ci dans les délais indiqués, le comité d'éthique considère toujours que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 10 ne sont plus réunies ou qu'il y a des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en avertit l'autorité compétente qui peut

riment lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants à l'expérimentation.

§ 2. De promotor brengt onverwijld het ethisch comité of de ethische comités en in geval van een klinische proef, de bevoegde overheid op de hoogte van deze nieuwe feiten en van de maatregelen genomen door toepassing van § 1.

## HOOFDSTUK XI

### Einde van het experiment

#### Art. 21

§ 1. De promotor informeert het bevoegde ethisch comité ingeval van monocentrisch experiment en het ethisch comité dat bevoegd is voor het enige advies in geval van een multicentrisch experiment, over het einde van de experiment en dit binnen een termijn van 90 dagen na het einde van de proef.

Wanneer het experiment een klinische proef betreft, brengt de promotor binnen dezelfde termijn eveneens de bevoegde overheid op de hoogte.

§ 2. De termijn van 90 dagen wordt tot 15 dagen vermindert wanneer de stopzetting van het experiment moet worden vervroegd. De kennisgeving moet duidelijk de redenen voor de vervroegde stopzetting uiteenzetten.

§ 3. De Koning kan de modaliteiten voor de communicatie over het einde van het experiment bepalen.

## HOOFDSTUK XII

### Opschorting of verbod van het experiment en inbreuken

#### Art. 22

§ 1. Wanneer het ethisch comité objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de voorwaarden voor een gunstig advies met betrekking tot de uitvoering van een experiment bedoeld in artikel 10, niet langer vervuld zijn of wanneer het comité over informatie beschikt die twijfel doet rijzen over de veiligheid of de wetenschappelijke relevantie van het experiment, informeert het comité de promotor en de onderzoeker, die een week tijd hebben om hun advies mede te delen.

In geval van een onmiddellijk risico kan de termijn van een week ingekort worden.

§ 2. Wanneer het ethisch comité na ontvangst van het in § 1 bedoelde advies of bij gebrek aan dergelijk advies binnen de gestelde termijn nog steeds van oordeel is dat de voorwaarden voor een gunstig advies om een in artikel 10 bedoeld experiment uit te voeren, niet meer vervuld zijn of wanneer er twijfel bestaat over de veiligheid of de wetenschappelijke relevantie van het experiment, brengt het

suspendre ou interdire l'expérimentation en question. Cette suspension ou interdiction prend effet dès sa notification au promoteur.

Si l'autorité compétente a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande valable d'autorisation pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 11 ne sont plus réunies ou si elle détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, elle suit la même procédure.

Dans ces cas, l'autorité compétente informe immédiatement les autres autorités compétentes des États membres, le comité d'éthique agréé concerné, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ainsi que la Commission européenne de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui justifient sa décision.

#### Art. 23

§ 1<sup>er</sup>. S'il existe des raisons objectives de considérer que le promoteur, l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'expérimentation ne répond plus aux obligations qui lui incombent, l'autorité compétente, de sa propre initiative ou sur proposition du comité d'éthique, l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action qu'il doit mettre en oeuvre pour remédier à cet état de fait.

§ 2. L'autorité compétente informe immédiatement les autres autorités compétentes des États membres et la Commission de ce plan.

### CHAPITRE XIII

#### **Fabrication, importation et distribution des médicaments expérimentaux**

#### Art. 24

§ 1<sup>er</sup>. La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux sont soumises à la possession d'une autorisation. Une autorisation de fabrication de médicaments n'est cependant pas requise s'il s'agit d'une préparation magistrale.

En vue d'obtenir cette autorisation, le demandeur, de même qu'ultérieurement le titulaire, devront satisfaire à des exigences de bonnes pratiques de fabrication de médicaments au moins équivalentes à celles qui sont définies à l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.

§ 2. Le titulaire de l'autorisation visée au paragraphe 1 dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées au paragraphe 3 du présent article, répondant aux conditions prévues à l'article 12 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné.

comité de bevoegde overheid op de hoogte die het betrokken experiment kan schorsen of verbieden. Deze schorsing of dit verbod is van kracht zodra het aan de promotor ter kennis is gebracht.

Wanneer de bevoegde overheid objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de voorwaarden van de geldige aanvraag tot vergunning voor de uitvoering van een in artikel 11 bedoeld experiment niet meer vervuld zijn of wanneer deze over informatie beschikt die twijfel doet rijzen over de veiligheid of de wetenschappelijke relevantie van het experiment, volgt deze dezelfde procedure.

In deze gevallen informeert de bevoegde overheid onmiddellijk de andere bevoegde overheden van de lidstaten, het betrokken erkende ethisch comité, het Europees Agentschap voor de evaluatie van geneesmiddelen evenals de Europese Commissie over haar beslissing tot opschorting of verbod en de redenen voor deze beslissing.

#### Art. 23

§ 1. Wanneer er objectieve redenen bestaan om aan te nemen dat de promotor, de onderzoeker of elke andere actor bij het experiment de hem opgelegde verplichtingen niet meer naleeft, brengt de bevoegde overheid op eigen initiatief of op voorstel van het ethisch comité de betrokkene onmiddellijk op de hoogte en geeft toelichting bij het actieplan dat hij in het werk moet stellen om dit feit te verhelpen.

§ 2. De bevoegde overheid informeert onmiddellijk de andere bevoegde overheden van de lidstaten en de Commissie over dit plan.

### HOOFDSTUK XIII

#### **Fabricage, invoer en distributie van experimentele geneesmiddelen**

#### Art. 24

§ 1. De fabricage en de invoer van experimentele geneesmiddelen vereist het bezit van een toelating. Een toelating voor de fabricage van geneesmiddelen is echter niet vereist wanneer het een magistrale bereiding betreft.

Om deze toelating te verkrijgen moeten de aanvrager, evenals later de titularis, voldoen aan de regels van de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen die tenminste vergelijkbaar zijn met die van bijlage II van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en van de terhandstelling van geneesmiddelen.

§ 2. De titularis van de in paragraaf 1 bedoelde toelating beschikt permanent en continu over minstens één gekwalificeerde persoon, met name verantwoordelijk voor de naleving van de verplichtingen gespecificeerd in paragraaf 3 van dit artikel, die beantwoordt aan de bepalingen van artikel 12 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960.



§ 3. La personne qualifiée visée à l'article 15 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, sans préjudice de ses relations avec le fabricant ou l'importateur, a la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 14 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, de veiller:

a) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués en Belgique, que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, au dossier de spécification du produit et à l'information notifiée conformément à l'article 6;

b) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et contrôlé selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prévues par l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, conformément au dossier de spécification du produit et que chaque lot de fabrication a été contrôlé conformément à l'information notifiée conformément à l'article 6;

c) dans le cas d'un médicament expérimental qui est un médicament de comparaison en provenance de pays tiers et ayant une autorisation de mise sur le marché, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles précitées ne peut être obtenue, que chaque lot de fabrication a fait l'objet de toutes les analyses, essais ou vérifications pertinents et nécessaires pour confirmer sa qualité conformément à l'information notifiée conformément à l'article 6.

Le Roi peut déterminer des indications détaillées concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots dans la Communauté et la manière dont elles sont élaborées.

Si les points a), b) ou c) sont respectés, les médicaments expérimentaux sont dispensés des contrôles ultérieurs lorsqu'ils sont importés, accompagnés des certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée.

§ 4. Dans tous les cas, la personne qualifiée doit attester dans un registre ou un document équivalent que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article. Ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition de l'autorité compétente pendant une période de dix ans.

§ 5. La distribution des médicaments expérimentaux est soumise à l'autorisation visée à l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour la distribution en gros des médicaments.

§ 3. De in artikel 15 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 bedoelde gekwalificeerde persoon is in het kader van de in artikel 14 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 bedoelde procedures - onverminderd zijn relaties met de fabrikant of invoerder - verantwoordelijk voor het volgende:

a) in het geval van in België geproduceerde experimentele geneesmiddelen moet elk lot van het geneesmiddel gefabriceerd en gecontroleerd worden overeenkomstig de vereisten van bijlage II van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 dat de principes en richtsnoeren van de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor menselijk gebruik vastlegt, overeenkomstig het specificatiedossier van het product evenals de informatie bekendgemaakt overeenkomstig artikel 6;

b) in het geval van in een derde land gefabriceerde experimentele geneesmiddelen moet elk lot van het geneesmiddel gefabriceerd en gecontroleerd worden overeenkomstig regels van de goede fabricagepraktijken die minstens gelijkwaardig zijn aan de regels bepaald in bijlage II van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960, conform het specificatiedossier van het product, en moet elk lot van het geneesmiddel gecontroleerd worden overeenkomstig de in overeenstemming met artikel 6 bekendgemaakte informatie;

c) in het geval van een experimenteel geneesmiddel dat ter vergelijking gebruikt wordt en afkomstig is uit een derde land met vergunning om het op de markt te brengen, moeten - wanneer de documentatie die bewijst dat elk lot van het geneesmiddel werd gefabriceerd volgens regels van de goede fabricagepraktijken die minstens gelijkwaardig zijn aan voornoemde regels niet kan worden verkregen - op elk lot alle pertinente en noodzakelijke analyses, proeven en controles worden verricht om de kwaliteit te bevestigen conform de in overeenstemming met artikel 6 bekendgemaakte informatie.

De Koning kan gedetailleerde aanwijzingen verstrekken over de elementen die in aanmerking dienen te worden genomen bij de evaluatie van de producten met het oog op de vrijgeving van de loten binnen de Gemeenschap en de manier waarop ze zijn uitgewerkt.

Wanneer is voldaan aan de punten a), b) of c), worden de experimentele geneesmiddelen vrijgesteld van latere controles wanneer deze worden ingevoerd, vergezeld van de certificaten tot vrijgeving ondertekend door de gekwalificeerde persoon.

§ 4. In alle gevallen moet de gekwalificeerde persoon in een register of op een gelijkaardig document bevestigen dat elk lot van het geneesmiddel voldoet aan de bepalingen van dit artikel. Bedoeld register of gelijkaardig document moet worden bijgehouden naarmate de operaties verlopen en aan de bevoegde overheid gedurende een periode van tien jaar ter beschikking worden gesteld.

§ 5. De distributie van experimentele geneesmiddelen is onderworpen aan de toelating bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot van geneesmiddelen en hun terhandstelling voor de distributie in het groot van geneesmiddelen.

§ 6. Sans préjudice de l'application des dispositions de l'article 23, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat en toutes circonstances, notamment en cas de survenue de tout fait nouveau concernant le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai.

### CHAPITRE XIII

#### Etiquetage des médicaments expérimentaux

##### Art. 25

Le Roi fixe les renseignements qui doivent figurer, au moins dans les trois langues nationales, sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur des médicaments expérimentaux, sur le conditionnement primaire.

Il fixe également les dispositions appropriées sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux destinés à des essais cliniques ayant les caractéristiques suivantes:

1° la conception de l'essai ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particuliers;

2° l'essai est conduit avec des médicaments bénéficiant, dans les États membres concernés par l'étude, d'une autorisation de mise sur le marché et fabriqués ou importés conformément aux dispositions de l'arrêté royal précité du 6 juin 1960 ;

3° les patients participant à l'essai présentent les mêmes caractéristiques que ceux qui sont couverts par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée.

### CHAPITRE XIV

#### Vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux

##### Art. 26

§ 1<sup>er</sup>. Le Roi désigne des inspecteurs en vue de vérifier le respect des dispositions relatives à la présente loi, aux bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de fabrication comme fixées par le ministre. A cet effet, ils sont en particulier chargés de procéder à l'inspection des lieux concernés par la conduite d'un essai clinique, en particulier: le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur.

§ 6. Onverminderd de toepassing van de bepalingen van artikel 23 treffen de promotor evenals de onderzoeker de gepaste dringende veiligheidsmaatregelen om in alle omstandigheden de deelnemers tegen direct gevaar te beschermen, met name in geval van elk nieuw feit in de ontwikkeling van het experimenteel geneesmiddel wanneer dit nieuw feit de veiligheid van de deelnemers aan de proef in het gedrang zou kunnen brengen.

### HOOFDSTUK XIII

#### Etikettering

##### Art. 25

De Koning bepaalt de informatie die op de buitenverpakking of, bij ontbreken daarvan, op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor onderzoek moet worden vermeld in tenminste de drie landstalen.

Hij bepaalt eveneens de aangepaste bepalingen met betrekking tot het etiketteren van experimentele geneesmiddelen die bestemd zijn voor klinische proeven :

1° waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt;

2° die worden uitgevoerd met geneesmiddelen waarvoor in de bij het onderzoek betrokken lidstaten een vergunning voor het in de handel brengen bestaat en gefabriceerd of ingevoerd conform het voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 ;

3° waarbij de deelnemende patiënten dezelfde kenmerken vertonen als patiënten voor wie de indicatie geldt die in de hierboven bedoelde vergunning is aangegeven.

### HOOFDSTUK XIV

#### Toetsing van de overeenstemming met de goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor onderzoek

##### Art. 26

§ 1. De Koning duidt inspecteurs aan die moeten nagaan of de bepalingen betreffende de onderhavige wet alsmede de door de minister bepaalde goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken worden nageleefd. Te dien einde worden deze inspecteurs belast meer bepaald met de inspectie van de voor de uitvoering van een klinische proef relevante plaatsen, met name: de locatie of locaties waar de klinische proef wordt uitgevoerd, de locatie waar het experimenteel geneesmiddel wordt vervaardigd, de voor de klinische proef gebruikte analyselaboratoria en/of de gebouwen van de promotor.

Les inspections sont diligentées par l'autorité compétente, qui en informe l'Agence européenne; elles sont effectuées au nom de l'Union européenne et leurs résultats sont reconnus par tous les autres États membres. La coordination de ces inspections est assurée par l'Agence européenne, dans le cadre de ses compétences prévues au Règlement (CEE) n° 2309/93 susmentionné. Un État membre peut à ce sujet demander assistance à un autre État membre.

§ 2. A la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi. Ce rapport doit être tenu à la disposition du promoteur tout en sauvegardant les aspects confidentiels. Il peut être mis à la disposition des autres États membres, du comité d'éthique concerné ainsi que de l'Agence européenne sur demande motivée.

§ 3. La Commission européenne peut, sur demande de l'Agence européenne, dans le cadre de ses compétences prévues au règlement (CEE) n° 2309/93, ou d'un État membre concerné, et après consultation des États membres concernés, demander une nouvelle inspection si la vérification de la conformité avec la présente loi fait apparaître des différences d'un État membre à l'autre.

§ 4. Sous réserve des accords qui ont pu être passés entre la Communauté européenne et des pays tiers, la Commission, sur demande motivée d'un État membre ou de sa propre initiative, ou un État membre, peuvent proposer une inspection sur le site d'essai et/ou dans les locaux du promoteur et/ou chez le fabricant établis dans un pays tiers. Cette inspection est effectuée par des inspecteurs dûment qualifiés de la Communauté européenne.

§ 5. Les lignes directrices détaillées concernant la documentation se rapportant à l'essai clinique, qui constitue le dossier permanent de l'essai, les méthodes d'archivage, la qualification des inspecteurs et les procédures d'inspections destinées à vérifier la conformité de l'essai clinique en question avec la présente loi sont fixées par le Roi.

## CHAPITRE XV

### Notification des événements indésirables

#### Art. 27

§ 1<sup>er</sup>. L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.

§ 2. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

De bevoegde overheid waakt over de uitvoering van de inspecties en stelt het Europees Bureau ervan op de hoogte; de inspecties worden verricht in naam van de Europese Unie en de resultaten ervan worden door alle andere lidstaten erkend. In het kader van zijn bevoegdheden krachtens hoger genoemde Verordening (EG) nr. 2309/93 verzorgt het Europees Bureau de coördinatie van de inspecties. Een lidstaat kan hierbij een andere lidstaat om bijstand verzoeken.

§ 2. In aansluiting op een inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld. Dit verslag moet ter beschikking van de promotor worden gehouden, met inachtneming van de bescherming van vertrouwelijke gegevens. Op een met redenen omkleed verzoek, kan het verslag aan de andere lidstaten, de betreffende ethische commissie en aan het Europees Bureau ter beschikking worden gesteld.

§ 3. De Europese Commissie kan, op verzoek van het Europees Bureau, overeenkomstig zijn bevoegdheden krachtens Verordening (EG) nr. 2309/93, of van een betrokken lidstaat, en na de betrokken lidstaten te hebben geraadpleegd, om een nieuwe inspectie verzoeken, indien de toetsing van de overeenstemming met deze wet verschillen tussen de lidstaten aan het licht brengt.

§ 4. Met inachtneming van eventuele regelingen tussen de Europese Gemeenschap en derde landen kan de Commissie - op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat of op eigen initiatief - of een lidstaat, voorstellen dat in de locatie van de proef en/of de gebouwen van de promotor en/of de fabrikant in een derde land een inspectie wordt doorgevoerd. Deze inspectie wordt door gekwalificeerde inspecteurs uit de Europese Gemeenschap uitgevoerd.

§ 5. De gedetailleerde richtsnoeren betreffende de documentatie in verband met de klinische proef, die het permanente dossier van de proef vormt, de archiveringsmethoden, de kwalificatie van de inspecteurs en de inspectieprocedures voor de toetsing van de overeenstemming van de klinische proef met deze wet, worden door de Koning vastgesteld.

## HOOFDSTUK XV

### Rapportering van ongewenste voorvallen

#### Art. 27

§ 1. De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de promotor, behalve wanneer het ernstige ongewenste voorvallen betreft waarover volgens het protocol of het de brochure bestemd voor de onderzoekers geen onmiddellijke rapportering is vereist. De onmiddellijke rapportering wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten. In het eerste rapport en in de latere rapporten worden de proefpersonen aangeduid met een codenummer.

§ 2. Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van doorslaggevend belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijnen aan de promotor gerapporteerd.

§ 3. En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique agréé tous les renseignements complémentaires demandés.

§ 4. Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis à l'autorité compétente à sa demande si l'essai clinique est conduit en Belgique.

## CHAPITRE XVI

### Notification des effets indésirables graves

#### Art. 28

§ 1<sup>er</sup>. a) Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible à l'autorité compétente et aux autorités compétentes de tous les États membres concernés en cas d'essai clinique, ainsi qu'au comité d'éthique compétent, en tout état de cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

b) Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées à l'autorité compétente et aux autorités compétentes concernées en cas d'essai clinique, ainsi qu'au comité d'éthique concerné le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.

c) L'autorité compétente enregistre toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus qui ont été portées à sa connaissance.

d) Le promoteur informe également les autres investigateurs.

§ 2. Une fois par an pendant toute la durée de l'expérimentation, le promoteur fournit à l'autorité compétente et au comité d'éthique en Belgique ainsi qu'à ceux des États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit en cas d'essai clinique multicentrique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.

§ 3. L'autorité compétente introduit toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance immédiatement dans une banque européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence européenne et à la Commission.

§ 3. Wanneer het overlijden van een proefpersoon wordt gerapporteerd, verstrekt de onderzoeker aan de promotor en aan de erkende ethische commissie alle gevraagde bijkomende informatie.

§ 4. De promotor houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door de onderzoeker of onderzoekers worden gerapporteerd. Deze registers worden op haar verzoek aan de bevoegde instantie overgedragen wanneer de klinische proef in België wordt verricht.

## HOOFDSTUK XVI

### Rapportage van ernstige bijwerkingen

#### Art. 28

§ 1. a) De promotor zorgt ervoor dat alle belangrijke informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de bevoegde instantie en aan de bevoegde overheden van alle betrokken lidstaten in geval van klinische proef, alsmede aan de bevoegde ethische commissie, in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de promotor van het geval in kennis werd gesteld, en dat relevante informatie over de nasleep daarvan vervolgens binnen nog eens 8 dagen wordt meegedeeld.

b) Alle vermoedens van andere onverwachte ernstige bijwerkingen worden zo spoedig mogelijk aan de bevoegde overheid en aan de betrokken bevoegde overheden in geval van klinische proef, evenals aan de betrokken ethische commissie gerapporteerd, doch uiterlijk binnen 15 dagen nadat de promotor hiervan voor het eerst kennis heeft.

c) De bevoegde overheid registreert alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen waarvan zij in kennis is gesteld.

d) De promotor brengt ook de andere onderzoekers op de hoogte.

§ 2. Eén maal per jaar, tijdens de volledige duur van de klinische proef, verstrekt de promotor aan de bevoegde overheid en aan de ethische commissie in België alsmede aan die van de lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef wordt uitgevoerd in geval van multicentrische klinische proef eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen die zich in die periode hebben voorgedaan evenals een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen.

§ 3. De bevoegde overheid zorgt ervoor, dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij in kennis is gesteld, onmiddellijk worden opgeslagen in een Europese databank die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde overheden van de lidstaten, voor het Europees Bureau en voor de Commissie.

L'information notifiée par le promoteur est mise à la disposition des autorités compétentes des États membres par l'Agence européenne.

## CHAPITRE XVII

### Responsabilité et assurances

#### Art. 29

§ 1<sup>er</sup>. Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé par l'expérimentation au participant et/ou ses ayants droit ; toute stipulation contractuelle visant à restreindre cette responsabilité est nulle.

§ 2. Le promoteur doit préalablement à l'expérimentation contracter une assurance couvrant cette responsabilité ainsi que celle de tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant, le promoteur et le participant.

A cette fin, le promoteur ou un représentant légal du promoteur doit être établi dans l'Union européenne.

§ 3. En cas d'essai clinique, les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur.

## CHAPITRE XVIII

### Dispositions financières

#### Art. 30

§ 1<sup>er</sup>. La demande d'avis favorable auprès du comité d'éthique et la demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente ne sont recevables que si les preuves du paiement des redevances, fixées par le Roi, y sont respectivement jointes, à l'exception des dispositions de l'article 31, § 5.

§ 2. L'introduction d'un dossier auprès de l'autorité compétente, au sens des articles 12 ou 19 de la présente loi, rend le promoteur redevable d'une redevance à ladite autorité;

Cette redevance est versée à l'INAMI, au profit du budget des frais d'administration;

25% des sommes provenant de cette redevance sont versés au Fonds visé à l'article 34, §3.

Les 75% restants sont destinés à financer, selon les modalités fixées par le Roi, les comités d'éthique pour les missions qui résultent de la présente loi.

§ 3. Le promoteur introduisant un dossier, au sens de l'article 11 § 2 de la présente loi, est redevable d'une rétribution payable directement au comité d'éthique.

Het Europees Bureau stelt de door de promotor gerapporteerde informatie ter beschikking van de bevoegde instanties van de lidstaten.

## HOOFSTUK XVII

### Aansprakelijkheid en verzekering

#### Art. 29

§ 1. de promotor is, zelfs foutloos, aansprakelijk voor de schade die de proefpersoon en/of zijn rechthebbenden oplepen bij de proeven; iedere contractuele bepaling tot beperking van deze aansprakelijkheid is nietig.

§ 2. Alvorens het experiment aan te vatten, sluit de promotor een verzekering af die deze aansprakelijkheid dekt, evenals deze van iedere bij de proef tussenkomende persoon, ongeacht het soort banden dat er bestaat tussen de interveniënt, de promotor en de proefpersoon.

Te dien einde moet de promotor of een wettelijke vertegenwoordiger van de promotor in de Europese Unie gevestigd zijn.

§ 3. Bij een klinische proef worden de geneesmiddelen van de proef en, in voorkomend geval, de hulpmiddelen om ze toe te dienen, door de promotor gratis ter beschikking gesteld.

## HOOFDSTUK XVIII

### Financiële bepalingen

#### Art. 30

§ 1. Het verzoek om een gunstig advies bij het ethisch comité evenals het verzoek om toelating bij de bevoegde overheid, zijn slechts ontvankelijk voor zover het bewijs van betaling van de bijdragen, zoals bepaald door de Koning, hierbij is gevoegd, met uitzondering van de bepalingen van artikel 31, § 5.

§ 2. Het indienen van een dossier bij de bevoegde overheid, in de zin van de artikels 12 of 19 van de huidige wet, verplicht de promotor tot het betalen van een bijdrage aan die overheid

Deze bijdrage wordt aan het RIZIV gestort, ten voordele van het budget van de administratiekosten;

25% van de bedragen die afkomstig zijn van deze bijdrage worden gestort aan het Fonds bedoeld in artikel 34, § 3.

De overige 75% zijn, krachtens de door de Koning vastgestelde modaliteiten, bestemd voor de financiering van de ethische comités voor de in deze wet bedoelde opdrachten.

§ 3. Het indienen van een dossier, in de zin van de artikel 11 § 2 van de huidige wet, verplicht de promotor tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité.



Le promoteur introduisant un dossier, au sens de l'article 11 §7, est redevable d'une rétribution payable directement au comité d'éthique habilité à émettre l'avis unique et d'une rétribution payable directement à chaque comité d'éthique non habilité à remettre l'avis unique mais appelé à se prononcer sur les points 4°, 6° et 7° du §4 de l'article 11.

Le promoteur introduisant un dossier conformément à l'article 19, §2 est redevable, selon qu'il s'agit d'une expérimentation monocentrique ou multicentrique, d'une rétribution payable directement au comité d'éthique ou d'une rétribution payable directement au comité d'éthique habilité à émettre l'avis unique et d'une rétribution payable directement à chaque comité d'éthique non habilité à remettre l'avis unique mais appelé à se prononcer sur les points 4°, 6° et 7° du §4 de l'article 11.

§ 4. Le Roi fixe le montant et les modalités du paiement des redevances et rétributions visées au présent article.

§ 5. Chaque comité d'éthique est tenu de remettre annuellement au Comité consultatif de bioéthique et à l'autorité compétente un rapport contenant la liste des demandes d'avis qui lui ont été soumises en vertu de la présente loi ainsi qu'une liste des réponses motivées qui ont été fournies à ces demandes.

## CHAPITRE XIX

### Dispositions particulières pour l'expérimentation non commerciale

#### Art. 31

§ 1<sup>er</sup>. Le Roi peut, après avis du Comité consultatif de Bioéthique, agréer les institutions sans but lucratif dont l'objet social est principalement la recherche qui en font la demande, afin que tout ou partie des expérimentations qu'elles mènent puissent être reconnues comme expérimentation non-commerciale, pour autant qu'elles répondent aux conditions visées à l'article 2, 15°, b et c.

§ 2. Dans le cas où l'expérimentation est une expérimentation non-commerciale et qu'elle porte sur un médicament déjà enregistré, le promoteur est dispensé de l'application de l'article 12, § 2, 2°.

§ 3. Dans le cas où l'expérimentation est une expérimentation non-commerciale, le Roi peut, par arrêté délibéré en Conseil des ministres, dispenser totalement ou partiellement l'expérimentation des exigences visées à l'article 25.

§ 4. Dans le cadre de la recherche clinique non-commerciale, le pharmacien hospitalier peut, par dérogation aux dispositions de l'arrêté royal du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établis-

Het indienen van een dossier, in de zin van artikel 11 §7 van de huidige wet, verplicht de promotor tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité bevoegd om het uniek advies uit te brengen, en van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan elk ethisch comité niet bevoegd om het uniek advies te brengen, maar waarop beroep gedaan wordt met betrekking tot de punten 4°, 6° en 7° van § 4 van artikel 11.

Het indienen van een dossier, conform artikel 19 §2 van de huidige wet, verplicht de promotor, afhankelijk van het feit of het om een monocentrisch of multicentrisch experiment gaat, tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité bevoegd om het uniek advies uit te brengen, en van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan elk ethisch comité niet bevoegd om het uniek advies te brengen, maar waarop beroep gedaan wordt met betrekking tot de punten 4°, 6° en 7° van §4 van artikel 11.

§ 4. De koning bepaalt het bedrag en de modaliteiten van betaling van de bijdragen en retributies voorzien in het huidige artikel.

§ 5. Elk ethisch comité is ertoe gehouden jaarlijks een rapport over te maken aan het Raadgevend Comité voor bio-ethiek en aan de bevoegde overheid. Dit verslag bevat een lijst van de adviesaanvragen die aan het ethisch comité in uitvoering van deze werden overgemaakt, evenals een lijst van de gemotiveerde antwoorden die op de adviesaanvragen werden gegeven.

## HOOFDSTUK XIX

### Bijzondere bepalingen voor niet commerciële proeven

#### Art. 31

§ 1. De Koning kan, na advies van de Consultatief comité voor Bio-ethiek, instellingen zonder winstoogmerk, die daartoe een verzoek hebben ingediend, erkennen wier maatschappelijk doel hoofdzakelijk gericht is op onderzoekingen, opdat alle of een deel van de proeven die deze verrichten zouden erkend worden als niet-commerciële proeven voor zover deze voldoen aan de voorwaarden als bedoeld in artikel 2, 15°, b en c.

§ 2. Bij een proef die geen commerciële proef is en indien ze betrekking heeft op een reeds geregistreerd geneesmiddel, is de promotor niet onderworpen aan de toepassing van artikel 12 § 2, 2.

§ 3. Bij een proef die geen commerciële proef is, kan de Koning bij in Ministerraad overlegd besluit, de proef geheel of gedeeltelijk vrijstellen van de eisen bedoeld in artikel 25.

§ 4. In het kader van klinische niet-commerciële onderzoekingen, mag de ziekenhuisapotheker, in afwijking van de bepalingen van het koninklijk besluit van 19 oktober 1978, houdende regelen betreffende officina's en de

sements de soins, préparer des formules magistrales et délivrer pour un autre pharmacien hospitalier, à condition qu'il existe une convention entre les différents hôpitaux stipulant les droits et obligations respectives.

§ 5. Dans le cas où l'expérimentation est une expérimentation non-commerciale, le promoteur est dispensé du paiement de la redevance visée à l'article 30.

## CHAPITRE XX

### Dispositions générales

#### Art. 32

§ 1<sup>er</sup>. Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales de phase I.

Pour chaque expérimentation de phase I, le protocole soumis au comité d'éthique détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche de phase I. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

Pour les autres expérimentations que les expérimentations de phase I, l'inclusion simultanée d'un même participant dans plus d'un protocole n'est possible qu'après un avis spécifique du comité d'éthique compétent pour le second protocole.

§ 2. Aux fins décrites au § 1, il est créé un fichier fédéral de recensement des volontaires sains qui se prêtent à des expérimentations humaines.

Le Roi organise les modalités d'application de l'alinéa précédent.

§ 3. L'autorité compétente met à la disposition de l'Agence européenne, de la Commission européenne et des autres États membres une base de données contenant les données relatives à toutes les demandes d'essais cliniques qui lui ont été faites, en ce compris les demandes de modification, l'avis du comité d'éthique, la déclaration de fin de l'essai clinique et la mention des inspections réalisées en application de l'article 26.

A la demande justifiée d'un État membre, de l'Agence européenne ou de la Commission européenne, l'autorité compétente leur fournit tout renseignement complémentaire autre que ceux fournis en application de l'alinéa précédent.

geneesmiddelendepots in de verzorgingsinstellingen, geneesmiddelen volgens recept bereiden en afleveren aan een andere ziekenhuisapotheker, op voorwaarde dat er tussen de verschillende ziekenhuizen een overeenkomst wordt afgesloten waarin de respectieve rechten en plichten worden vastgelegd.

§ 5. In geval de proef een niet-commerciële proef betreft is de promotor vrijgesteld van de betaling bedoeld in artikel 30.

## HOOFDSTUK XX

### Algemene bepalingen

#### Art. 32

§ 1. Niemand mag zich tegelijkertijd lenen tot verschillende biomedische onderzoeken van fase I.

Voor ieder experiment van fase I, bepaalt het aan de ethische commissie voorgelegde protocol een uitsluitingsperiode, waarin de betrokken persoon die zich hiertoe leent, aan geen andere proef van fase opzoeking zonder therapeutische doeleinden mag lenen. De duur van deze periode verschilt naargelang van de aard van de opzoeking.

Voor de overige experimenten dan deze van fase I, is de betrokkenheid van eenzelfde deelnemer in meer dan één protocol slechts mogelijk na een specifiek advies van het ethisch comité dat bevoegd is voor het tweede protocol.

§ 2. Voor de doeleinden beschreven in § 1 wordt een federale databank gecreëerd waarin gezonde vrijwilligers die zich aanbieden voor proeven op natuurlijke persoon worden opgenomen.

De Koning regelt de toepassingsmodaliteiten van het vorige lid.

§ 3. De bevoegde overheid maakt aan het Europees Bureau en aan de Europese Commissie en de overige lidstaten een gegevensbestand over dat de gegevens bevat betreffende alle tot haar gerichte verzoeken om klinische proeven, met inbegrip van verzoeken om wijziging, het advies van de ethische commissie, de verklaring dat de klinische proef beëindigd werd en de vermelding van de in toepassing van artikel 26 uitgevoerde inspecties.

Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, van het Europees Bureau of van de Europese Commissie verstrekt de bevoegde overheid iedere bijkomende inlichtingen ter aanvulling van deze welke in toepassing van de voorgaande alinea reeds werd verstrekt.

## Art. 33

§ 1<sup>er</sup>. Sans préjudice de l'application des peines prévues par d'autres lois et, le cas échéant de l'application de sanctions disciplinaires, est puni d'une peine d'emprisonnement d'un mois à deux ans et d'une amende de 500 EUR à 250 000 EUR celui qui contrevient aux articles 5 à 9 ou de l'une de ces peines seulement.

Si la violation des articles précités a causé soit une maladie paraissant incurable, soit une incapacité permanente physique ou psychique, soit la perte complète de l'usage d'un organe, la peine sera de 3 mois à 3 ans et l'amende de 1000 EUR à 500.000 EUR.

§ 2. Les dispositions du livre Ier du Code pénal, y compris le chapitre VII et l'article 85 de ce code, sont d'application aux infractions prévues par la présente loi.

§ 3. Les personnes physiques et morales sont civilement responsables des amendes et frais résultant des condamnations prononcées, en vertu de la présente loi, contre leurs organes ou préposés.

§ 4. Le juge peut ordonner que tout jugement ou arrêt portant condamnation en vertu du § 1<sup>er</sup> soit affiché dans les lieux qu'il détermine et soit publié éventuellement par extrait selon les modalités qu'il fixe, et ce, aux frais du condamné.

§ 5. Le juge peut interdire par une décision motivée à toute personne condamnée en vertu du § 1<sup>er</sup> de participer à une expérimentation humaine en qualité de promoteur, d'investigateur ou de toute autre manière, même sous la direction d'un investigateur pendant une durée qu'il détermine qui ne peut être inférieure à trois ans ni supérieure à dix ans. Celui qui enfreint cette interdiction sera puni des peines prévues au § 1<sup>er</sup>, alinéa 2.

## CHAPITRE XXI

## Dispositions modificatives et abrogatoires

## Art. 34

§ 1<sup>er</sup>. A l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, a) de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, remplacé par l'arrêté royal du 8 novembre 2001, la phrase introductive est remplacée comme suit :

«pour les produits visés à l'article 1<sup>er</sup>, 1°, B, a) et c) ainsi que pour les médicaments, y compris ceux expérimentaux, destinés à l'exportation qui ne sont pas enregistrés et que le demandeur d'autorisation envisage de fabriquer :»

## Art. 33

§ 1. Onverminderd de toepassing van de straffen voorzien in de andere wetten en, in voorkomend geval, de toepassing van tuchtmaatregelen, zal wie een inbreuk pleegt op de artikels 5 tot 9 gestraft worden met een gevangenisstraf van een maand tot twee jaar en een geldboete van 500 EUR tot 250.000 EUR of met een van deze straffen alleen.

Indien een inbreuk op hoger genoemde artikelen hetzij een ziekte die ongeneeslijk lijkt, hetzij een blijvende lichamelijke of psychische onbekwaamheid, hetzij het volledig verlies van het gebruik van een orgaan tot gevolg heeft, zullen de gevangenisstraf van drie maand tot drie jaar en de geldboete 1.000 EUR tot 500.000 EUR bedragen.

§ 2. De bepalingen van het eerste boek van het Strafwetboek, met inbegrip van hoofdstuk zeven en artikel 85 van dit Wetboek zijn van toepassing op de in onderhavige wet voorziene inbreuken.

§ 3. Natuurlijke personen en rechtspersonen zijn burgerlijk aansprakelijk voor de boeten en kosten die voortvloeien uit de veroordelingen die krachtens deze wet tegen hun organen of aangestelden werden uitgesproken.

§ 4. De rechter kan beslissen dat ieder vonnis of arrest houdende veroordeling krachtens §1 geafficheerd wordt in de door hem vastgestelde plaatsen en dat eventueel een uittreksel ervan wordt bekendgemaakt op de door hem te bepalen wijze en dit op kosten van de veroordeelde.

§ 5. Bij een met redenen omklede beslissing kan de rechter iedere krachtens § 1 veroordeelde persoon verbieden om tijdens een door hem vast te stellen termijn die niet minder dan drie en niet meer dan tien jaar mag bedragen in de hoedanigheid van promotor, onderzoeker of op iedere andere wijze deel te nemen aan proeven op natuurlijke persoon zelfs indien deze gebeuren onder de leiding van een onderzoeker. Wie op dit verbod een inbreuk pleegt wordt gestraft met de in § 1, alinea 2 voorziene straffen.

## HOOFDSTUK XXI

## Wijzigende en opheffende bepalingen

## Art. 34

§ 1. In artikel 3, § 1, 7, a) van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de vervaardiging, de verdeling in groothandel van geneesmiddelen en hun toediening, vervangen door het koninklijk besluit van 8 november 2001, wordt de inleidende zin als volgt vervangen:

«voor niet geregistreerde en voor de uitvoer bestemde producten bedoeld in artikel 1,1°, B, a) en c) alsmede voor geneesmiddelen, met inbegrip van niet geregistreerde geneesmiddelen voor proeven, die de aanvrager van een machtiging voornemens is te vervaardigen:»

§ 2. L'article 6bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments est abrogé.

§ 3. Le tableau annexé à la loi organique du 27 décembre 1990 créant des fonds budgétaires, modifiée pour la dernière fois par la loi-programme du XX décembre 2003, est modifié comme suit:

1° à la colonne « Dénomination du fonds budgétaire organique », à la rubrique « 25-1. Dépenses résultant de l'application de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (loi du 29 décembre 1990, article 133) et de la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques (loi portant des dispositions sociales du 27 février 1998, article 224), de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales et des articles 224 et 225 de la loi du 12 août 2000 portant des dispositions sociales, budgétaires et diverses. « entre les mots « portant des dispositions sociales, budgétaires et diverses » et « . » est ajouté: « , de l'article 30 de la loi relative à l'expérimentation sur la personne humaine;

2° A la colonne « Nature des recettes affectées », à la rubrique « Recettes résultant de l'application de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments (loi du 29 décembre 1990, article 133) et de la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques (loi portant des dispositions sociales du 22 février 1998, article 224) », de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales et des articles 224 et 225 de la loi du 12 août 2000 portant des dispositions sociales, budgétaires et diverses. « entre les mots « portant des dispositions sociales, budgétaires et diverses » et « . » est ajouté: « , de l'article 30 de la loi relative à l'expérimentation sur la personne humaine;

§ 4. A l'article 191, alinéa 1 de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, est inséré un 22° rédigé comme suit :

«les redevances visées à l'article 30, § 2 de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.

25% des sommes provenant de cette redevance sont versés au Fonds visé à l'article 34, § 3 de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Les 75% restants sont destinés à financer, selon les modalités fixées par le Roi, les comités d'éthique pour les missions qui résultent de la loi précitée.»

§ 2. Artikel 6bis van de wet van 25 maart 1964 betreffende de geneesmiddelen wordt opgeheven.

§ 3. In artikel 66 van de programmawet van 2 januari 2001, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1° in de kolom «Benaming van het organiek begrotingsfonds «wordt aan de rubriek «25-1. Uitgaven voortvloeiend uit de toepassing van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (wet van 29 december 1990, artikel 133) en van de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van de giftstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica (wet houdende sociale bepalingen van 22 februari 1998, artikel 224) », van het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de geneeskunst, de verpleegkunde, de paramedische beroepen en de geneeskundige commissies en van artikelen 224 en 225 van de wet van 12 augustus 2000 houdende sociale, budgettaire en andere bepalingen. «tussen de woorden «houdende sociale, budgettaire en andere bepalingen» en «.» toegevoegd: «, van artikel 30 van de wet inzake experimenten op natuurlijke persoon ;

2° in de kolom «Aard van de toegewezen ontvangsten «wordt aan de rubriek «Ontvangsten voortvloeiend uit de toepassing van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen (wet van 29 december 1990, artikel 133) en van de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica (wet houdende sociale bepalingen van 22 februari 1998, artikel 224) », van het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de geneeskunst, de verpleegkunde, de paramedische beroepen en de geneeskundige commissies en van artikelen 224 en 225 van de wet van 12 augustus 2000 houdende sociale, budgettaire en andere bepalingen. «tussen de woorden «houdende sociale, budgettaire en andere bepalingen» en «.» toegevoegd: «, van artikel 30 van de wet inzake experimenten op natuurlijke persoon ;

§ 4. In artikel 191, eerste lid, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, wordt een 22° ingevoegd, luidend als volgt :

«de bijdragen bedoeld in artikel 30, § 2, van de wet betreffende de experimenten op natuurlijke personen.

25% van de bedragen afkomstig van deze bijdrage worden gestort aan het Fonds bedoeld in artikel 34, § 3, van de wet betreffende de experimenten op natuurlijke personen.

De overige 75 % zijn, krachtens de door de Koning vastgestelde modaliteiten, bestemd voor de financiering van de ethische comités voor de in voornoemde wet bedoelde opdrachten.»

## CHAPITRE XXII

**Dispositions transitoires**

## Art. 35

§ 1<sup>er</sup>. Les dispositions de la présente loi ne s'appliquent pas aux expérimentations qui ont déjà fait l'objet d'un avis d'un comité d'éthique au moment de son entrée en application.

§ 2. La condition visée au dernier alinéa du point 4° de l'article 2 s'applique à dater du 1<sup>er</sup> janvier 2006. Avant cette date, tous les comités d'éthique qui répondent aux autres conditions visées au point 4° sont habilités à remettre un avis conformément et dans les conditions des dispositions de la présente loi.

## Art. 36

La présente loi entre en vigueur le 1<sup>er</sup> mai 2004.

## HOOFDSTUK XXII

**Overgangsbepalingen**

## Art. 35

§ 1. De bepalingen van deze wet zijn niet van toepassing op proeven die op de datum van de inwerkingtreding van deze wet reeds het voorwerp uitmaakten van een advies van een ethisch comité.

§ 2. De voorwaarde bedoeld in artikel 2, laatste lid, 4°, is van toepassing met ingang van 1 januari 2006. Vóór deze datum zijn de ethische comités die beantwoorden aan de voorwaarden bedoeld in 4°, bevoegd voor het verlenen van het advies conform en overeenkomstig de voorwaarden bedoeld in deze wet.

## Art. 36

Deze wet treedt in werking op 1 mei 2004



**AVIS DU CONSEIL D'ÉTAT N° 36.350/3**

Le CONSEIL D'ÉTAT, section de législation, troisième chambre, saisi par le Ministre de la Santé publique, le 23 décembre 2003, d'une demande d'avis, dans un délai de cinq jours ouvrables, prorogé à neuf jours ouvrables, sur un avant-projet de loi «relatif aux expérimentations sur la personne humaine», a donné le 6 janvier 2004 l'avis suivant:

1. Conformément à l'article 84, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, 2<sup>o</sup>, des lois coordonnées sur le Conseil d'État, la demande d'avis doit indiquer les motifs qui en justifient le caractère urgent.

En l'occurrence, l'urgence est demandée

«(...) pour que la Belgique respecte ses obligations européennes. En effet, la Directive 2001/20/CE 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 aurait dû être transposée en droit belge au plus tard le 30 avril 2003 et doit en tout cas s'appliquer sur notre territoire le 1<sup>er</sup> mai 2004 au plus tard. Il est donc nécessaire d'assurer une transposition rapide de la Directive.

En outre, la transposition urgente de la Directive s'explique par une raison de fond, due au statut de la Belgique dans le secteur de la recherche médicale. Le développement de la médecine et l'accès, pour les patients, aux soins les plus modernes et aux technologies les plus récentes passe par le développement de la recherche médicale et, en particulier, des essais cliniques. Cela doit constituer une priorité.

Il faut également être attentif au fait que le secteur de la recherche est un secteur économique important, spécialement dans l'industrie et les hôpitaux et, plus particulièrement, les hôpitaux universitaires qui emploient directement plusieurs centaines de personnes pour les essais de phase II à IV.

En plus, la Belgique est, par tête d'habitant, le pays d'Europe où il y a le plus d'essais de phases I (premiers essais sur l'être humain), après la Grande Bretagne. Ce secteur représente, lui aussi, plusieurs centaines d'emplois directs et dispose d'unités spécialisées autonomes.

Dans le souci de préserver le savoir-faire belge et les emplois qualifiés que la recherche génère, il est donc capital que la Directive soit transposée le plus rapidement possible, une incertitude juridique ne pouvant que susciter la méfiance des sponsors de tels essais».

\*  
\*   \*   \*

**ADVIES VAN DE RAAD VAN STATE NR.36.350/3**

De RAAD VAN STATE, afdeling wetgeving, derde kamer, op 23 december 2003 door de Minister van volksgezondheid verzocht hem, binnen een termijn van vijf werkdagen, verlengd tot 9 werkdagen, van advies te dienen over een voorontwerp van wet «inzake experimenten op natuurlijke personen», heeft op 6 januari 2004 het volgende advies gegeven:

1. Volgens artikel 84, § 1, eerste lid, 2<sup>o</sup>, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State moeten in de adviesaanvraag de redenen worden opgegeven tot staving van het spoedeisend karakter ervan.

Te dezen wordt de spoedbehandeling gevraagd

«(...) pour que la Belgique respecte ses obligations européennes. En effet, la Directive 2001/20/CE 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 aurait dû être transposée en droit belge au plus tard le 30 avril 2003 et doit en tout cas s'appliquer sur notre territoire le 1<sup>er</sup> mai 2004 au plus tard. Il est donc nécessaire d'assurer une transposition rapide de la Directive.

En outre, la transposition urgente de la Directive s'explique par une raison de fond, due au statut de la Belgique dans le secteur de la recherche médicale. Le développement de la médecine et l'accès, pour les patients, aux soins les plus modernes et aux technologies les plus récentes passe par le développement de la recherche médicale et, en particulier, des essais cliniques. Cela doit constituer une priorité.

Il faut également être attentif au fait que le secteur de la recherche est un secteur économique important, spécialement dans l'industrie et les hôpitaux et, plus particulièrement, les hôpitaux universitaires qui emploient directement plusieurs centaines de personnes pour les essais de phase II à IV.

En plus, la Belgique est, par tête d'habitant, le pays d'Europe où il y a le plus d'essais de phases I (premiers essais sur l'être humain), après la Grande Bretagne. Ce secteur représente, lui aussi, plusieurs centaines d'emplois directs et dispose d'unités spécialisées autonomes.

Dans le souci de préserver le savoir-faire belge et les emplois qualifiés que la recherche génère, il est donc capital que la Directive soit transposée le plus rapidement possible, une incertitude juridique ne pouvant que susciter la méfiance des sponsors de tels essais».

\*  
\*   \*   \*

2. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, des lois coordonnées sur le Conseil d'État, la section de législation a dû se limiter à l'examen de la compétence de l'auteur de l'acte, du fondement juridique ainsi que de l'accomplissement des formalités prescrites.

Le Conseil d'État estime néanmoins devoir attirer l'attention sur le fait que le texte néerlandais de l'avant-projet de loi soumis pour avis présente de nombreuses lacunes. Il s'avère que le texte néerlandais est une traduction du texte français pour laquelle on n'a pas tenu compte du fait que, pour certaines notions ou expressions, il existe une terminologie néerlandaise spécifique dans la législation belge <sup>(1)</sup>. Pour rédiger le texte néerlandais des dispositions qui transposent en droit interne 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 États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, il n'a pas non plus été tenu compte du texte néerlandais de cette directive <sup>(2)</sup>. Le texte néerlandais du projet laisse aussi fortement à désirer du point de vue purement de la langue. Il s'impose de vérifier ce texte de manière approfondie et compétente.

3. Sans contester que le gouvernement est habilité à demander l'examen d'urgence d'un projet, le Conseil d'État se doit néanmoins de constater que l'examen limité auquel il est tenu en l'occurrence dans le cadre de la procédure d'urgence contraste avec l'importance que la matière réglée par le projet revêt pour la société.

<sup>(1)</sup> Ainsi, il est question du « Consultatief comité voor Bio-ethiek » au lieu du « Raadgevend Comité voor Bio-ethiek ». À l'article 5, 8., l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 est intitulé comme étant l'arrêté « concernant de l'application van beroepen uit de gezondheidszorg » au lieu de l'arrêté « concernant de l'application van de gezondheidszorgberoepen ».

<sup>(2)</sup> Dans l'intitulé néerlandais, il est question d'expérimentations « op de natuurlijke persoon », termes dont le choix est moins heureux lorsque des règles analogues ne sont pas envisageables pour les « personnes morales »; vu l'article premier, paragraphe 1, de la directive, il serait préférable de parler d'expérimentations « op de mens » (voir du reste les articles 2, 11°, et 3 du projet). En outre, de nombreuses définitions figurant à l'article 2 du projet ne concordent pas avec le texte néerlandais de la directive, ce qui ne peut que donner lieu à des problèmes d'interprétation. Les dispositions normatives du projet présentent également de fâcheuses discordances entre le texte néerlandais du projet et celui de la directive. C'est ce qui ressort par exemple lorsqu'on compare l'article 4, d), de la directive, à l'article 7, 6., du projet (« *financiële prikkels* »/« *financieel voordeel* », et « *vergoeding* »/« *compensaties* »), ou l'article 9, paragraphe 5, de la directive, à l'article 17, alinéa 1er, du projet (« *actief bestanddeel* »/« *ingrediënt* »). Au demeurant, dans le texte français de l'article 17, alinéa 1er, « ingrédient actif » est également reproduit de manière incomplète comme « ingrédient ».

2. Overeenkomstig artikel 84, § 3, eerste lid, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State, heeft de afdeling wetgeving zich moeten beperken tot het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond, alsmede van de vraag of aan de voorgeschreven vormvereisten is voldaan.

De Raad van State meent niettemin de aandacht te moeten vestigen op het feit dat de Nederlandse tekst van het voor advies voorgelegde voorontwerp van wet tal van tekortkomingen vertoont. Zo blijkt dat de Nederlandse tekst een vertaling is van de Franse tekst, waarbij geen rekening is gehouden met het feit dat er voor sommige begrippen of uitdrukkingen een specifieke Nederlandse terminologie is in de Belgische wetgeving <sup>(1)</sup>. Evenmin is voor het vaststellen van de Nederlandse tekst van bepalingen die de omzetting in het interne recht vormen van 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, rekening gehouden met de Nederlandse tekst van die richtlijn <sup>(2)</sup>. De Nederlandse tekst van het ontwerp laat ook vanuit louter taalkundig oogpunt veel te wensen over. Die tekst verdient een grondig en deskundig nazicht.

3. Zonder te betwisten dat de regering de bevoegdheid heeft om voor een ontwerp de spoedbehandeling te vragen, moet de Raad van State niettemin vaststellen dat de beperkte omvang van zijn onderzoek, waartoe hij te dezen gehouden is ten gevolge van het beroep op de spoedprocedure, contrasteert met het maatschappelijk belang van de in het ontwerp geregelde aangelegenheid.

<sup>(1)</sup> Zo is sprake van het « Consultatief comité voor Bio-ethiek » i.p.v. het « Raadgevend Comité voor Bio-ethiek ». In artikel 5, 8., wordt het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 vermeld als het besluit « betreffende de uitoefening van beroepen uit de gezondheidszorg » i.p.v. als het besluit « betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen ».

<sup>(2)</sup> In het opschrift is sprake van experimenten op de « natuurlijke persoon », een term die minder gelukkig gekozen is als geen analoge regeling voor « rechtspersonen » denkbaar is; gelet op artikel 1, lid 1, van de richtlijn, zou beter melding gemaakt worden van experimenten op « de mens » (zie trouwens de artikelen 2, 11°, en 3 van het ontwerp). Voorts sluiten vele van de definities vervat in artikel 2 van het ontwerp niet aan op de Nederlandse tekst van de richtlijn, wat enkel kan leiden tot interpretatiemoeilijkheden. Ook bij de normatieve bepalingen van het ontwerp zijn er storende verschillen tussen de Nederlandse tekst van het ontwerp en die van de richtlijn. Dit blijkt bijv. uit een vergelijking van artikel 4, d), van de richtlijn met artikel 7, 6., van het ontwerp (« *financiële prikkels* »/« *financieel voordeel* », en « *vergoeding* »/« *compensaties* »), of uit een vergelijking van artikel 9, lid 5, van de richtlijn met artikel 17, eerste lid, van het ontwerp (« *actief bestanddeel* »/« *ingrediënt* »). In de Franse tekst van artikel 17, eerste lid, wordt « *ingrédient actif* » overigens ook onvolledig overgenomen als « *ingrédient* ».

À cet égard, le Conseil estime devoir souligner que, même en ce qui concerne les points énumérés à l'article 84, § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, des lois coordonnées sur le Conseil d'État, il n'a pas pu effectuer un examen exhaustif dans le délai qui lui est imparti. Ainsi, il ne peut pas se prononcer avec certitude sur la question de savoir si le projet est conforme en tous points à la directive 2001/20/CE précitée (voir ci-après, observation 5).

\*  
\*   \*   \*

#### PORTÉE DU PROJET

4. Le projet entend instaurer un régime en matière d'expérimentation sur les êtres humains, principalement pour protéger les participants à ces expérimentations. Outre des conditions générales pour l'organisation et la réalisation d'expérimentations, au nombre desquelles figure l'obligation de se conformer à des exigences de qualité internationalement reconnues qui constituent les «bonnes pratiques cliniques» (articles 4 à 6), le projet prévoit des conditions spécifiques pour l'expérimentation sur les mineurs, les majeurs incapables de donner leur consentement et les personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence (articles 7 à 9).

Une expérimentation ne peut être entamée qu'après avoir fait l'objet d'un avis favorable rendu par un comité d'éthique (articles 10 et 11) et, en cas d'essais cliniques portant sur des médicaments, qu'après avoir reçu une autorisation de l'autorité compétente (articles 12 à 18).

Des règles sont prévues pour les modifications du protocole d'expérimentation (articles 19 et 20).

Le projet dispose que le promoteur d'une expérimentation avise le comité d'éthique et, le cas échéant, l'autorité compétente, de la fin de cette expérimentation (article 21).

Le comité d'éthique ou l'autorité compétente peut, d'initiative, suspendre ou arrêter une expérimentation (articles 22 et 23).

Le projet comporte également des dispositions concernant la fabrication, l'importation et la distribution des médicaments expérimentaux, leur étiquetage, le contrôle par les inspecteurs, la notification des événements indésirables et des effets indésirables graves, la responsabilité et les assurances ainsi que les rétributions payables à l'autorité et au comité d'éthique consulté (articles 24 à 30).

Certains assouplissements sont prévus pour l'expérimentation non commerciale (article 31).

Le projet comporte en outre des dispositions complémentaires en vue de la protection des participants à l'expérimentation, en ce compris des sanctions pénales (articles 32 et 33).

In dit verband meent de Raad erop te moeten wijzen dat, zelfs wat de punten betreft die zijn opgesomd in artikel 84, § 3, eerste lid, van de gecoördineerde wetten op de Raad van State, hij binnen de hem toegemeten tijd geen uitputtend onderzoek heeft kunnen verrichten. Zo kan hij zich niet met zekerheid uitspreken over de vraag of het ontwerp op alle punten strookt met de voornoemde richtlijn 2001/20/EG (zie verder, opmerking 5).

\*  
\*   \*   \*

#### STREKKING VAN HET ONTWERP

4. Het ontwerp strekt tot het invoeren van een regeling inzake experimenten op personen, in hoofdzaak ter bescherming van de bij die experimenten betrokken proefpersonen. Naast het bepalen van algemene voorwaarden voor het opzetten en het uitvoeren van experimenten, waaronder de verplichting om zich te richten naar de internationaal erkende kwaliteitseisen die de «goede klinische praktijken» vormen (artikelen 4 tot 6), wordt voorzien in specifieke voorwaarden voor experimenten op minderjarigen, wilsonbekwame meerderjarigen en personen waarvoor in spoedeisende gevallen geen toestemming kan worden verkregen (artikelen 7 tot 9).

Een experiment kan slechts worden aangevat na een gunstig advies van een ethisch comité (artikelen 10 en 11) en, in het geval van klinische proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen, na een machtiging van de bevoegde overheid (artikelen 12 tot 18).

Er wordt voorzien in een regeling voor wijzigingen van het protocol van een experiment (artikelen 19 en 20).

Het ontwerp bepaalt dat de promotor van een experiment de beëindiging ervan ter kennis moet brengen van het ethisch comité en desgevallend ook van de bevoegde overheid (artikel 21).

Het ethisch comité of de bevoegde overheid kan het initiatief nemen voor de schorsing of de stopzetting van een experiment (artikelen 22 en 23).

Het ontwerp bevat ook bepalingen met betrekking tot de fabricage, de invoer en de distributie van experimentele geneesmiddelen, hun etikettering, de controle door inspecteurs, de rapportering van ongewenste voorvallen en van ernstige bijwerkingen, de aansprakelijkheid en de verzekering, en de retributies die moeten worden betaald aan de overheid en aan het geraadpleegde ethisch comité (artikelen 24 tot 30).

Voor niet-commerciële proeven wordt voorzien in bepaalde versoepelingen (artikel 31).

Voorts bevat het ontwerp bijkomende bepalingen ter bescherming van proefpersonen, met inbegrip van strafsancities (artikelen 32 en 33).

OBSERVATION GÉNÉRALE

5. Comme l'indique l'exposé des motifs, le projet entend transposer la directive 2001/20/CE précitée en droit interne et la plupart des dispositions ont été empruntées à cette directive. Toutefois, la portée du projet excède celle de la directive. La différence la plus frappante est l'étendue du champ d'application de la réglementation en projet par comparaison à celui de la directive. Alors que la directive ne concerne que les «essais cliniques», à savoir la recherche sur les effets des médicaments, le champ d'application de la loi en projet est étendu aux «expérimentations», une notion qui pourrait avoir une portée très large (voir ci-après, observation 8).

Il va sans dire que la transposition d'une directive peut être mise à profit pour élaborer une réglementation plus détaillée ou plus large. Dans ce cas, tant les dispositions qui mettent en oeuvre les dispositions de la directive que celles qui dépassent son champ d'application doivent, sur le fond, se concilier avec la directive. À cet égard, l'article 3, paragraphe 1, de la directive dispose que la directive n'affecte pas les mesures fixées par les États membres qui offrent davantage de protection aux participants à des essais cliniques. En principe, les États membres sont donc autorisés à prendre des mesures plus sévères à l'égard des essais cliniques et d'appliquer les dispositions de la directive aux expérimentations. Toutefois, il est à noter à cet égard que le critère de la plus grande protection des personnes participant à l'expérimentation n'est pas toujours aisément applicable dans la pratique. Pour certaines dispositions du projet (par ex. pour l'article 32), on peut cependant considérer avec suffisamment de certitude que ce critère est respecté. Toutefois, le Conseil d'État n'est pas en mesure, certainement pas dans le bref délai dont il dispose, de répondre de manière décisive à cette question pour l'ensemble des dispositions en projet <sup>(3)</sup>.

EXAMEN DU TEXTE

## Article 2

6. L'article 2, 2°, définit la notion d'«autorité compétente».

La notion d'«autorité compétente» est certes utilisée dans la directive. En général, elle fait référence à l'autorité qui est compétente dans chaque État membre. Il n'est toutefois pas nécessaire d'utiliser ces mêmes notions dans la législation interne qui transpose la directive. Il serait préférable, au contraire, de faire directement référence à l'autorité qui est compétente selon le droit interne concerné. Le Conseil d'État suggère de définir la notion de «ministre» à l'article 2, 2°, du projet, comme «le ministre qui a la santé publique dans ses attributions».

<sup>(3)</sup> Sans doute la Commission européenne pourra-t-elle se prononcer à ce sujet en meilleure connaissance de cause à l'occasion de la communication obligatoire des dispositions en projet conformément à l'article 22, paragraphe 2, de la directive.

ALGEMENE OPMERKING

5. Zoals in de memorie van toelichting wordt uiteengezet, beoogt het ontwerp de omzetting in het interne recht van de reeds genoemde richtlijn 2001/20/EG, en zijn de meeste bepalingen overgenomen uit die richtlijn. Het ontwerp is echter ruimer opgevat dan de richtlijn. De meest in het oog springende afwijking is de uitbreiding van het toepassingsgebied van de ontworpen regeling in vergelijking met dat van de richtlijn. Terwijl de richtlijn slechts betrekking heeft op «klinische proeven», d.w.z. onderzoek naar de werking van geneesmiddelen, wordt het toepassingsgebied van de ontworpen wet uitgebreid tot «experimenten», begrip dat een zeer ruime draagwijdte zou kunnen hebben (zie hierna, opmerking 8).

Uiteraard kan de omzetting van een richtlijn worden benut om een meer gedetailleerde of een ruimer opgevatte regeling uit te werken. In dat geval moeten zowel de bepalingen die een nadere uitwerking vormen van richtlijnbevestigingen als de bepalingen die buiten het toepassingsgebied van de richtlijn liggen, inhoudelijk wel verenigbaar zijn met de richtlijn. In dit verband bepaalt artikel 3, lid 1, van de richtlijn dat door de lidstaten vastgestelde maatregelen die meer bescherming bieden aan proefpersonen, door de richtlijn onverlet worden gelaten. In beginsel is het de lidstaten dus toegestaan om strenger op te treden ten aanzien van klinische proeven, en om de bepalingen van de richtlijn toe te passen op experimenten. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat het criterium van de hogere bescherming van de proefpersonen in de praktijk niet steeds eenvoudig toe te passen is. Voor sommige bepalingen van het ontwerp (bijv. voor artikel 32) kan men weliswaar met voldoende zekerheid aannemen dat voldaan is aan dat criterium. Het is de Raad van State echter niet mogelijk, zeker niet binnen de korte termijn waarover hij beschikt, om voor het geheel van de ontworpen bepalingen over deze kwestie uitsluitel te geven <sup>(3)</sup>.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

## Artikel 2

6. Artikel 2, 2°, bevat een definitie van het begrip «bevoegde overheid».

De begrippen «bevoegde autoriteit» en «bevoegde instantie» worden weliswaar gebruikt in de richtlijn. Daarmee wordt in algemene zin verwezen naar de overheid die binnen elke lidstaat bevoegd is. Het is echter niet nodig om diezelfde begrippen te gebruiken in de interne regelgeving waarmee de richtlijn wordt omgezet. Er kan integendeel beter meteen verwezen worden naar de overheid die volgens het betrokken interne recht de bevoegde overheid is. De Raad van State suggereert om in artikel 2, 2°, van het ontwerp het begrip «bevoegde overheid» te gebruiken.

<sup>(3)</sup> Allicht zal de Europese Commissie zich hieromtrent met meer kennis van zaken kunnen uitspreken naar aanleiding van de verplichte aanmelding van de ontworpen bepalingen, overeenkomstig artikel 22, lid 2, van de richtlijn.



tions», et de remplacer ensuite dans les autres dispositions du projet le terme «autorité compétente» par «le ministre ou son délégué».

7. L'article 2, 4°, définit la notion de «comité d'éthique». Il en résulte qu'il faut entendre par là les comités d'éthique existants institués auprès d'un ou de plusieurs hôpitaux (article 70<sup>ter</sup> de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987) ainsi que les comités spécifiques institués en vue de l'application de la loi en projet et qui sont rattachés à une faculté de médecine, à la Société scientifique de médecine générale ou à la «Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsgeneeskunde».

Il ressort de la directive que les comités d'éthique ont un rôle important. En effet, ils sont tenus d'émettre un avis avant le commencement de tout essai clinique et de prendre pour ce faire une série d'éléments en considération (article 6, paragraphes 2 et 3, de la directive, dont les dispositions sont transposées à l'article 11, §§ 1<sup>er</sup> à 4, du projet). La directive laisse aux États membres le soin de régler la composition des comités d'éthique. Il doit cependant s'agir d'un «organe indépendant (...) composé de professionnels de la santé et de membres non médecins» (article 2, k), de la directive).

L'indépendance implique qu'un comité d'éthique n'a aucun lien avec l'investigateur qui souhaite effectuer un essai clinique (ou une expérimentation). Le Conseil d'État se pose la question de savoir si les comités rattachés à un hôpital avec lequel l'investigateur a également des liens, et dans une moindre mesure les comités rattachés à la faculté ou à la société de médecine générale avec qui l'investigateur a des liens, disposent effectivement en toute hypothèse de l'indépendance requise. La simple confirmation, à l'article 2, 4°, du projet, que le comité d'éthique est une «instance indépendante» n'offre pas une garantie suffisante à cet égard. Cette garantie doit ressortir des règles concernant la composition du comité.

En outre, on peut attendre des comités d'éthique, vu la mission qui leur est confiée, qu'ils possèdent une certaine expertise. Le Conseil d'État n'aperçoit pas dans quelle mesure les comités locaux d'éthique existants, rattachés à un hôpital, disposent dans tous les cas de l'expertise nécessaire.

Enfin, on sera attentif à la condition selon laquelle les comités d'éthique doivent se composer en partie de membres n'appartenant pas au monde médical. Ni la réglementation relative à la composition des comités d'éthique existants (arrêté royal du 23 octobre 1964 portant fixation des normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre, annexe, Normes générales applicables à tous les établissements, III. Normes d'organisation, 9<sup>o</sup> ter), ni la réglementation en projet concernant les comités d'éthique *ad hoc* ne déterminent avec suffisamment de clarté le sens qu'il y a lieu de conférer concrètement à cette exigence.

«minister» te definiëren als «de minister tot wiens bevoegdheid de volksgezondheid behoort», en om vervolgens in de overige bepalingen van het ontwerp de term «bevoegde overheid» te vervangen door «de minister of zijn gemachtigde».

7. In artikel 2, 4°, wordt een definitie gegeven van het begrip «ethisch comité». Daaruit blijkt dat daaronder verstaan moeten worden de bestaande ethische comités, die bij een of meer ziekenhuizen zijn opgericht (artikel 70<sup>ter</sup> van de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987), alsmede specifieke comités die met het oog op de toepassing van de ontworpen wet worden opgericht en die verbonden zijn aan een faculteit geneeskunde, aan de Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsgeneeskunde of aan de «Société scientifique de médecine générale».

Uit de richtlijn blijkt dat de ethische comités een belangrijke rol te vervullen hebben. Zij dienen immers een oordeel uit te spreken vóór het begin van elke klinische proef, en daarbij een reeks elementen in aanmerking te nemen (artikel 6, leden 2 en 3, van de richtlijn, waarvan de bepalingen worden omgezet in artikel 11, §§ 1 tot 4, van het ontwerp). De richtlijn laat het aan de lidstaten over om de samenstelling van de ethische comités te regelen. Wel wordt als vereiste gesteld dat het gaat om een «onafhankelijke instantie», en dat het comité bestaat «uit deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld» (artikel 2, k), van de richtlijn).

De onafhankelijkheid houdt in dat een ethisch comité geen banden heeft met de onderzoeker die een klinische proef (of een experiment) wenst uit te voeren. De Raad van State vraagt zich af of comités die verbonden zijn met het ziekenhuis waarmee ook de onderzoeker verbonden is, en in mindere mate ook comités die verbonden zijn met de faculteit of de vereniging van huisartsgeneeskunde waarmee de onderzoeker banden heeft, wel in alle gevallen over de vereiste onafhankelijkheid beschikken. De loutere bevestiging, in artikel 2, 4°, van het ontwerp, dat het ethisch comité een «onafhankelijke instantie» is, biedt op dit punt geen voldoende waarborg. Die waarborg moet blijken uit de regels inzake de samenstelling van het comité.

Voorts mag van de ethische comités, gelet op de taak die hun wordt toevertrouwd, een zekere deskundigheid verwacht worden. Het is de Raad van State niet duidelijk in hoeverre de bestaande plaatselijke ethische comités, verbonden aan een ziekenhuis, in alle gevallen over de nodige deskundigheid beschikken.

Ten slotte dient aandacht besteed te worden aan het vereiste dat de ethische comités gedeeltelijk moeten bestaan uit leden van buiten de medische wereld. Noch de regeling inzake de samenstelling van de bestaande ethische comités (koninklijk besluit van 23 oktober 1964 tot bepaling van de normen die door de ziekenhuizen en hun diensten moeten worden nageleefd, bijlage, Algemene normen die op al de inrichtingen toepasselijk zijn, III. Organisatorische normen, 9<sup>o</sup> ter), noch de ontworpen regeling inzake de ethische comités *ad hoc*, maakt voldoende duidelijk hoe concreet invulling gegeven moet worden aan dit vereiste.



Il appartient aux auteurs du projet et aux Chambres législatives de vérifier si les comités d'éthique existants et les comités d'éthique *ad hoc* visés dans le projet répondent bien à toutes les conditions auxquelles la directive soumet ces comités. Le Conseil d'État, qui ne dispose pas de tous les éléments pertinents, ne peut qu'émettre des réserves à cet égard.

8. L'article 2, 11°, du projet définit la notion d'«expérimentation» comme étant «tout essai, étude ou investigation menée chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales».

Cette définition est tellement large qu'elle est source d'insécurité juridique. Dès lors que l'application de la réglementation en projet paraît dépendre de l'intention qui gouverne l'acte, la distinction entre un nouveau mode de traitement et une expérimentation risque de devenir malaisée.

Il est recommandé de préciser le texte de l'article 2, 11°. Il serait également souhaitable de mentionner dans l'exposé des motifs un certain nombre d'exemples d'actes qui sont soumis ou non à l'application des règles en projet.

#### Article 7

9. Selon l'article 7, 7., du projet, un essai clinique impliquant des mineurs n'est autorisé qu'à la condition que les orientations scientifiques concernées de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments aient été suivies.

En vertu du principe de la sécurité juridique et de l'exigence d'accessibilité des normes juridiques, les intéressés doivent pouvoir prendre connaissance du texte des orientations scientifiques visées. Cette exigence est d'autant plus prégnante en l'occurrence que le non-respect de ces orientations peut donner lieu à des sanctions pénales (voir article 33, § 1<sup>er</sup>, du projet). Le Conseil d'État n'aperçoit pas si ces orientations sont publiées de manière à être accessibles pour tous. Si tel n'est pas le cas, il y a lieu de prévoir, dans le projet, un système qui en garantisse la publicité.

#### Article 8

10. Selon l'article 8, 1., alinéa 1<sup>er</sup>, du projet, le consentement éclairé du représentant légal, entre autres, est requis en cas d'expérimentation impliquant un majeur qui n'est pas en mesure de donner son consentement.

Les dispositions de l'article 8, 1., constituent la transposition en droit interne de l'article 5, a), de la directive. Toutefois, il y a lieu d'observer que l'article 5, a), de la directive dispose entre autres que le consentement du représentant doit exprimer la volonté présumée du patient, et que cette partie de l'article 5, a), de la directive n'a pas été transposée dans l'article 8, 1., du projet, ni dans l'alinéa 2 de cette dernière dispo-

Het staat aan de stellers van het ontwerp en aan de Wetgevende Kamers om te verifiëren of de bestaande ethische comités en de in het ontwerp bedoelde ethische comités *ad hoc* wel beantwoorden aan alle vereisten die door de richtlijn aan dergelijke comités gesteld worden. De Raad van State, die niet over alle relevante gegevens beschikt, kan op dit punt enkel een voorbehoud maken.

8. In artikel 2, 11°, van het ontwerp wordt het begrip «experiment» omschreven als «elke op de mens uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de biologische of medische kennis».

Die omschrijving is zo ruim dat ze aanleiding geeft tot rechtsonzekerheid. Nu de toepasselijkheid van de ontworpen regeling blijkt af te hangen van de intentie waarmee een handeling wordt gesteld, dreigt het moeilijk te worden om het onderscheid te maken tussen een nieuwe wijze van behandelen en een experiment.

Het verdient aanbeveling om de tekst van artikel 2, 11°, te preciseren. Het zou ook wenselijk zijn om in de memorie van toelichting een aantal voorbeelden te geven van handelingen die wèl of niet onder toepassing van de ontworpen regeling vallen.

#### Artikel 7

9. Volgens artikel 7, 7., van het ontwerp is een klinische proef met minderjarigen slechts toegestaan op voorwaarde dat de betrokken wetenschappelijke richtlijnen (lees: richtsnoeren) van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling werden gevolgd (lees: in acht zijn genomen).

Op grond van het rechtszekerheidsbeginsel en het vereiste van de kenbaarheid van de rechtsnormen, dienen de belanghebbenden kennis te kunnen nemen van de tekst van de bedoelde wetenschappelijke richtsnoeren. Dit vereiste klemt te dezen des te meer, nu het niet-inacht nemen van die richtsnoeren tot strafsancities aanleiding kan geven (zie artikel 33, § 1, van het ontwerp). Het is de Raad van State niet duidelijk of die richtsnoeren op een voor iedereen toegankelijke wijze bekendgemaakt worden. Indien dat niet het geval zou zijn, dient in het ontwerp voorzien te worden in een regeling die de bekendmaking waarborgt.

#### Artikel 8

10. Volgens artikel 8, 1., eerste lid, van het ontwerp is, in geval van een experiment met een meerderjarige die niet in staat is zijn toestemming te verlenen, o.m. de geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger vereist.

De bepalingen van artikel 8, 1., vormen de omzetting in het interne recht van artikel 5, a), van de richtlijn. Er moet evenwel opgemerkt worden dat artikel 5, a), van de richtlijn o.m. bepaalt dat de toestemming door de vertegenwoordiger de vermoedelijke wil van de patiënt moet vertalen, en dat dit onderdeel van artikel 5, a), van de richtlijn niet mede is omgezet in artikel 8, 1., van het ontwerp, ook niet in het tweede lid

sition <sup>(4)</sup>. L'article 8, 1., du projet doit dès lors être complété sur ce point.

11. Selon l'article 8, 1., alinéa 4, le souhait explicite d'un majeur qui n'est pas en mesure de donner son consentement doit sous certaines conditions être examiné et respecté «par l'investigateur ou, le cas échéant, par l'investigateur principal».

Cette disposition constitue, il est vrai, la reproduction quasi littérale de l'article 5, c), de la directive. Eu égard à la définition de la notion d'«investigateur» à l'article 2, 17°, du projet, il est toutefois superflu de faire mention de l'investigateur principal, d'autant plus que l'article 7, 1., alinéa 2, du projet, qui reproduit quasi littéralement l'article analogue 4, c), de la directive, ne le fait pas non plus.

À l'article 8, 1., alinéa 4, on supprimera donc les mots «ou, le cas échéant, par l'investigateur principal».

#### Article 11

12. Selon le paragraphe 1<sup>er</sup>, l'«investigateur» qui souhaite organiser une expérimentation en Belgique est tenu de solliciter l'avis d'un comité d'éthique.

L'article 9, paragraphe 1<sup>er</sup>, deuxième alinéa, de la directive dispose que le «promoteur» ne peut commencer un essai clinique, entre autres, qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique. Compte tenu de cette disposition et de la définition contenue dans l'article 2, 21°, du projet <sup>(5)</sup>, mieux vaudrait remplacer, à l'article 11, § 1<sup>er</sup>, du projet, le mot «investigateur» par le mot «promoteur» <sup>(6)</sup>.

13. Dans le paragraphe 5, le délai maximum de 60 jours, prévu à l'article 6, paragraphe 5, de la directive, est ramené à 15 jours maximum ou 28 jours maximum, selon le cas.

Comme il a été observé ci-dessus, l'article 3, paragraphe 1, de la directive offre, il est vrai, la possibilité aux États membres de prendre des mesures prévoyant un niveau de protection plus élevé pour les participants à des essais cliniques (voir observation 5). La réduction du délai dont le comité d'éthique doit pouvoir disposer pour émettre un avis, ne peut toutefois être considérée comme une pareille mesure; en outre,

<sup>(4)</sup> Comp. article 7, 1., alinéa 3, du projet, qui transpose en revanche un segment identique de la disposition analogue de l'article 4, a), de la directive (en ce qui concerne les expérimentations sur les mineurs).

<sup>(5)</sup> L'article 2, 21°, du projet, définit la notion de «promoteur» («promotor» en néerlandais). Il ressort de cette définition qu'est visé par là la notion de «promoteur» («opdrachtgever») au sens de l'article 2, e), de la directive.

<sup>(6)</sup> Comp. article 12, § 1<sup>er</sup>, du projet, qui transpose une autre subdivision de l'article 9, paragraphe 1, deuxième alinéa, de la directive, et y fait mention du «promoteur».

van die laatste bepaling <sup>(4)</sup>. Artikel 8, 1., van het ontwerp dient op dit punt dan ook aangevuld te worden.

11. Volgens artikel 8, 1., vierde lid, moet de uitdrukkelijke wil van een meerderjarige die niet in staat is zijn toestemming te verlenen onder bepaalde voorwaarden worden onderzocht en nageleefd «door de onderzoeker of, desgevallend, de hoofdonderzoeker».

Die bepaling vormt weliswaar de bijna letterlijke overname van artikel 5, c), van de richtlijn. Gelet op de definitie van het begrip «onderzoeker» in artikel 2, 17°, van het ontwerp, is het echter overbodig om melding te maken van de hoofdonderzoeker, des te meer daar zulks ook niet gedaan wordt in artikel 7, 1., tweede lid, van het ontwerp, dat de bijna letterlijke overname vormt van het analoge artikel 4, c), van de richtlijn.

Men schrappe in artikel 8, 1., vierde lid, dus de woorden «of, desgevallend, de hoofdonderzoeker».

#### Artikel 11

12. Volgens paragraaf 1 dient de «onderzoeker» die een experiment in België wil organiseren, een ethisch comité om advies te verzoeken.

Artikel 9, lid 1, tweede alinea, van de richtlijn bepaalt dat de «opdrachtgever» met een klinische proef niet mag aangaan dan wanneer o.m. de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht. Rekening houdend met die bepaling, en met de definitie vervat in artikel 2, 21°, van het ontwerp <sup>(5)</sup>, zou het woord «onderzoeker» in artikel 11, § 1, van het ontwerp beter vervangen worden door «promotor» <sup>(6)</sup>.

13. In paragraaf 5 wordt de maximale termijn van 60 dagen, waarin artikel 6, lid 5, van de richtlijn voorziet, teruggebracht tot maximaal 15 of maximaal 28 dagen, naargelang het geval.

Zoals hiervóór is opgemerkt, biedt artikel 3, lid 1, van de richtlijn de lidstaten weliswaar de mogelijkheid om maatregelen te nemen, die voorzien in een hoger beschermingsniveau voor proefpersonen (zie opmerking 5). Het inkorten van de termijn waarover de ethische commissie moet kunnen beschikken om een advies te geven, kan echter niet beschouwd worden als een zodanige maatregel; bovendien moeten, volgens

<sup>(4)</sup> Vgl. artikel 7, 1., derde lid, van het ontwerp, dat eenzelfde onderdeel van de analoge bepaling van artikel 4, a), van de richtlijn (i.v.m. experimenten met minderjarigen) wel omzet.

<sup>(5)</sup> In artikel 2, 21°, van het ontwerp wordt een omschrijving gegeven van het begrip «promotor». Uit die omschrijving blijkt dat daarmee het begrip «opdrachtgever» bedoeld wordt, in de zin van artikel 2, e), van de richtlijn.

<sup>(6)</sup> Vgl. artikel 12, § 1, van het ontwerp, dat een ander onderdeel van artikel 9, lid 1, tweede alinea, van de richtlijn omzet, en daarin melding maakt van de «promotor».

selon l'article 3, paragraphe 1<sup>er</sup>, susvisé, les dérogations doivent, en tout état de cause, être conformes aux délais prévus par la directive.

Le règlement du délai à l'article 11, § 5, du projet doit dès lors être mis en concordance avec celui de l'article 6, paragraphe 5, de la directive.

14. L'article 11 ne précise pas quelle est la conséquence du dépassement éventuel du délai par le comité d'éthique. L'article 10, alinéa 1<sup>er</sup>, dispose toutefois que l'expérimentation ne peut commencer que pour autant que le promoteur «soit en possession d'un avis favorable rendu par un comité d'éthique», ce qui indique qu'un avis explicite du comité est requis et que le délai n'est, en d'autres termes, qu'un délai d'ordre.

Cette disposition paraît conforme à la directive (voir article 9, paragraphe 1, alinéa 2; voir aussi considérant 11 de la directive, *a contrario*).

Il serait utile de confirmer, dans l'exposé des motifs, l'interprétation qui vient d'être énoncée ci-dessus.

#### Article 13

15. Les paragraphes 1<sup>er</sup> et 2, ramènent le délai maximum de 60 jours, prévu à l'article 9, paragraphe 4, de la directive, à 15 jours maximum ou 28 jours maximum, selon le cas. Il n'y a, en l'espèce, aucune objection à ce que le délai soit réduit, dès lors que l'article 9, paragraphe 4, premier alinéa, de la directive, en donnent expressément l'autorisation aux États membres, si un délai plus court «est conforme à la pratique habituelle» (comp. observation 13).

16. L'article 9, paragraphe 3, de la directive dispose que les objections de l'autorité compétente doivent être motivées. Il y aurait lieu de le préciser aussi expressément dans le projet.

17. Le projet n'indique pas de manière univoque quelle est la conséquence du dépassement éventuel du délai par le ministre ou son délégué. D'une part, l'article 10, alinéa 2, dispose que l'essai clinique ne peut commencer que pour autant que le promoteur «soit en possession d'une autorisation de l'autorité compétente», ce qui peut donner l'impression qu'une décision explicite est toujours requise, et que le délai n'est, en d'autres termes, qu'un délai d'ordre. D'autre part, l'article 17 énumère deux cas où une autorisation écrite est requise, ce qui donne à penser que, dans tous les autres cas, l'essai clinique peut commencer si le ministre ou son délégué n'ont pas formulé d'objection dans le délai.

Il ressort du considérant 11 de la directive que si l'autorité compétente n'a pas notifié d'objections motivées dans le délai, l'intention est d'autoriser en principe que l'essai clinique commence (voir article 9, paragraphe 1, deuxième alinéa, de

het genoemde artikel 3, lid 1, de afwijkende maatregelen in elk geval in overeenstemming zijn met de in de richtlijn bepaalde termijnen.

De termijnregeling in artikel 11, § 5, van het ontwerp moet derhalve in overeenstemming gebracht worden met die van artikel 6, lid 5, van de richtlijn.

14. In artikel 11 wordt niet bepaald wat het gevolg is van het eventuele overschrijden van de termijn door het ethisch comité. Artikel 10, eerste lid, bepaalt evenwel dat het experiment slechts begonnen kan worden als de promotor «in het bezit is van een gunstig advies van een ethisch comité», hetgeen erop wijst dat een uitdrukkelijk standpunt van het ethisch comité vereist is, en dat de termijn m.a.w. slechts een termijn van orde is.

Die regeling lijkt te stroken met de richtlijn (zie artikel 9, lid 1, tweede alinea; zie ook overweging 11 van de richtlijn, *a contrario*).

Het zou nuttig zijn de hiervóór gegeven interpretatie in de memorie van toelichting te bevestigen.

#### Artikel 13

15. In de paragrafen 1 en 2 wordt de maximale termijn van 60 dagen, waarin artikel 9, lid 4, van de richtlijn voorziet, teruggebracht tot maximaal 15 of maximaal 28 dagen, naargelang het geval. Tegen die verkorting van de termijn bestaat er te dezen geen bezwaar, nu artikel 9, lid 4, eerste alinea, van de richtlijn de lidstaten daartoe uitdrukkelijk machtigt, indien een kortere termijn «strookt met de gebruikelijke praktijk» (vgl. opmerking 13).

16. Artikel 9, lid 3, van de richtlijn bepaalt dat de bezwaren van de bevoegde instantie gemotiveerd moeten zijn. Dit zou ook in het ontwerp met zoveel woorden bepaald moeten worden.

17. Uit het ontwerp blijkt niet ondubbelzinnig wat het gevolg is van het eventuele overschrijden van de termijn door de minister of zijn gemachtigde. Enerzijds bepaalt artikel 10, tweede lid, dat de klinische proef slechts aangevangen mag worden als de promotor «in het bezit is van een toelating van de bevoegde overheid», hetgeen de indruk kan wekken dat een uitdrukkelijke beslissing steeds vereist is, en dat de termijn m.a.w. slechts een termijn van orde is. Anderzijds worden in artikel 17 twee gevallen opgesomd waarin een schriftelijke vergunning vereist is, hetgeen de indruk wekt dat in alle andere gevallen met de klinische proef begonnen kan worden als binnen de termijn geen bezwaren zijn gemaakt door de minister of zijn gemachtigde.

Uit overweging 11 van de richtlijn blijkt dat het de bedoeling is dat, als de bevoegde overheid binnen de termijn geen gemotiveerde bezwaren kenbaar heeft gemaakt, in beginsel met de klinische proef begonnen kan worden (zie artikel 9, lid

la directive, dont les dispositions sont transposées dans l'article 10 du projet); une autorisation explicite écrite est uniquement requise dans des cas exceptionnels, lorsqu'il est question de problèmes particulièrement complexes (voir article 9, paragraphes 5 et 6, de la directive, dont les dispositions sont transposées dans l'article 17 du projet).

Il est recommandé d'apporter les précisions nécessaires dans le projet, en conformité avec la directive, afin d'éviter toute contestation à cet égard.

#### Article 14

18. Selon cet article, l'«autorité compétente», c'est-à-dire le ministre ou son délégué, ne se prononce que sur les points en rapport avec la qualité du médicament, non sur ceux faisant l'objet d'un avis du comité d'éthique.

Eu égard au fait que la directive offre à l'autorité nationale la possibilité de formuler des «objections motivées», le Conseil d'État se demande si le pouvoir d'appréciation du ministre peut être limité aux points en rapport avec «la qualité du médicament».

#### Article 17

19. Selon l'article 17, alinéa 2, du projet, une autorisation écrite est requise pour les essais cliniques de certains médicaments.

Ces dispositions constituent la transposition en droit interne de l'article 9, paragraphe 6, de la directive. Toutefois, il y a lieu d'observer que la deuxième phrase de l'article 9, paragraphe 6, de la directive, aux termes de laquelle certains essais thérapeutiques génériques ne peuvent être conduits, n'a pas été transposée dans l'article 17, alinéa 2, du projet. L'article 17, alinéa 2, du projet doit dès lors être complété sur ce point.

#### Article 26

20. Le paragraphe 1<sup>er</sup> fait référence aux bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de fabrication «comme fixées par le ministre».

En application de l'article 4, alinéa 2, de la loi en projet, les bonnes pratiques cliniques sont toutefois déterminées par le Roi. Les bonnes pratiques de fabrication semblent être les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, qui font l'objet de l'annexe 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation (voir article 24, § 1<sup>er</sup>, alinéa 2, et § 3, alinéa 1<sup>er</sup>, a), b) et c), du projet).

1, deuxième alinéa, van de richtlijn, waarvan de bepalingen worden omgezet in artikel 10 van het ontwerp); enkel in uitzonderlijke gevallen, wanneer er sprake is van bijzonder ingewikkelde kwesties, is een uitdrukkelijke, schriftelijke toestemming vereist (zie artikel 9, leden 5 en 6, van de richtlijn, waarvan de bepalingen worden omgezet in artikel 17 van het ontwerp).

Het verdient aanbeveling om de nodige preciseringen aan te brengen in het ontwerp, in overeenstemming met de richtlijn, zodat er in dit verband geen betwistingen kunnen ontstaan.

#### Artikel 14

18. Volgens dit artikel spreekt de «bevoegde overheid», d.w.z. de minister of zijn gemachtigde, zich slechts uit over de punten die verband houden met de kwaliteit van het geneesmiddel, niet over die welke het voorwerp uitmaken van een advies van het ethisch comité.

Gelet op het feit dat de richtlijn in de mogelijkheid voorziet van «gemotiveerde bezwaren» vanwege de nationale instantie, vraagt de Raad van State zich af of de beoordelingsbevoegdheid van de minister beperkt kan worden tot de punten die verband houden met de «kwaliteit van het geneesmiddel».

#### Artikel 17

19. Volgens artikel 17, tweede lid, van het ontwerp is voor klinische proeven die betrekking hebben op bepaalde geneesmiddelen, een schriftelijke vergunning vereist.

Die bepalingen vormen de omzetting in het interne recht van artikel 9, lid 6, van de richtlijn. Er moet evenwel opgemerkt worden dat de tweede volzin van artikel 9, lid 6, van de richtlijn, naar luid waarvan bepaalde proeven voor getherapie niet verricht mogen worden, niet mede is omgezet in artikel 17, tweede lid, van het ontwerp. Artikel 17, tweede lid, van het ontwerp dient op dit punt dan ook aangevuld te worden.

#### Artikel 26

20. In paragraaf 1 wordt verwezen naar de «door de minister bepaalde» goede klinische praktijken en goede fabricagepraktijken.

De goede klinische praktijken worden echter, met toepassing van artikel 4, tweede lid, van de ontworpen wet, door de Koning vastgesteld. De goede fabricagepraktijken lijken de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen te zijn, welke het voorwerp uitmaken van bijlage 2 bij het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen (zie artikel 24, § 1, tweede lid, en § 3, eerste lid, a), b) en c), van het ontwerp).

Afin d'éviter toute confusion, il y a lieu, dès lors, d'omettre les mots «comme fixées par le ministre».

#### Article 35

21. Dans le paragraphe 2, il est question de la condition visée au «dernier alinéa du point 4° de l'article 2». L'article 2 du projet ne comporte toutefois qu'un seul alinéa. On n'aperçoit dès lors pas à quelle condition l'article 35, § 2, se rapporte. La sécurité juridique est de ce fait menacée.

La chambre était composée de

Messieurs

D. ALBRECHT,	conseiller d'État, président,
P. LEMMENS, B. SEUTIN,	conseillers d'État,
H. COUSY, J. VELAERS,	assesseurs de la section de législation,

Madame

A.M. GOOSSENS,	greffier.
----------------	-----------

Le rapport a été présenté par M. J. VAN NIEUWENHOVE, auditeur.

La concordance entre la version néerlandaise et la version française a été vérifiée sous le contrôle de M. P. LEMMENS.

LE GREFFIER,	LE PRÉSIDENT,
A.M. GOOSSENS	D. ALBRECHT

Om geen verwarring te creëren, dienen de woorden «door de minister bepaalde» dan ook weggelaten te worden.

#### Artikel 35

21. In paragraaf 2 is sprake van de voorwaarde bedoeld in «artikel 2, laatste lid, 4°». Artikel 2 van het ontwerp bestaat echter uit slechts één lid. Het is dan ook niet duidelijk op welke voorwaarde artikel 35, § 2, betrekking heeft. De rechtszekerheid komt daardoor in het gedrang.

De kamer was samengesteld uit

de Heren

D. ALBRECHT,	staatsraad, voorzitter,
P. LEMMENS, B. SEUTIN,	staatsraden,
H. COUSY, J. VELAERS,	assessoren van de afdeling wetgeving,

Mevrouw

A.M. GOOSSENS,	griffier.
----------------	-----------

Het verslag werd uitgebracht door de H. J. VAN NIEUWENHOVE, auditeur.

DE GRIFFIER,	DE VOORZITTER,
A.M. GOOSSENS	D. ALBRECHT



**PROJET DE LOI**

ALBERT, ROI DES BELGES,  
A tous, présents et à venir,

SALUT.

sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,

NOUS AVONS ARRETE ET ARRETONS:

Notre Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique est chargé de présenter en Notre nom aux Chambres législatives et de déposer à la Chambre des représentants le projet de loi dont la teneur suit :

**CHAPITRE I****Disposition générale**

Article 1<sup>er</sup>

La présente loi règle une matière visée à l'article 78 de la constitution.

**CHAPITRE II****Définitions et champ d'application**

Art. 2

Pour l'application de la présente loi, il y a lieu d'entendre par :

1° « Agence européenne » : l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le Règlement N° 2309/93/CE du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

2° « le Ministre » : le ministre ayant la Santé publique dans ses attributions ou son délégué;

**WETSONTWERP**

ALBERT, KONING DER BELGEN,  
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen,

ONZE GROET.

op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,

HEBBEN WIJ BESLOTEN EN BESLUITEN WIJ :

Onze Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid is ermee belast het wetsontwerp, waarvan de tekst hierna volgt, in Onze Naam aan de Wetgevende Kamers voor te leggen en bij de Kamer van volksvertegenwoordigers in te dienen:

**HOOFTSTUK I****Algemene bepaling**

Artikel 1

Deze wet regelt een aangelegenheid bedoeld in artikel 78 van de Grondwet.

**HOOFDSTUK II****Definities en toepassingsgebied**

Art. 2

Voor de toepassing van voorliggende wet, moet worden verstaan onder:

1° « Europees Bureau »: Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opgericht door het Verordening Nr. 2309/93/EC van de Raad van 22 juli 1993 dat communautaire procedures vastlegt voor de toelating en bewaking van geneesmiddelen voor menselijk en veterinair gebruik en dat een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opricht.

2° « de Minister »: de minister tot wiens bevoegdheid de volksgezondheid behoort, of zijn afgevaardigde;

3° «brochure pour l'investigateur» : l'ensemble des données cliniques et non cliniques relatives au(x) médicament(s) expérimental(aux), et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) médicament(s) expérimental(aux);

4° «comité d'éthique» : l'instance indépendante qui :

– soit est visée à l'article 70ter de la loi sur les hôpitaux, coordonnée le 7 août 1987 ;

– soit est rattachée à une faculté de médecine ou à la société scientifique de médecine générale (SSMG) ou à la «*wetenschappelijke vereniging voor huisartsgeneeskunde (WVVH)*», est composée au minimum de 8 membres et au maximum de 15 membres représentant les deux sexes, dont une majorité de médecins, et au moins un juriste, et qui est agréée par le ministre, à la demande d'une faculté de médecine ou d'une société scientifique de médecine générale. Chaque faculté de médecine et chaque société de médecine générale ne peut introduire de demande d'agrément que pour un seul comité d'éthique ;

En outre, pour être habilité à exercer les missions prévues par la présente loi, à l'exception de la mission prévue à l'article 11, § 7, le comité d'éthique démontre à le Ministre qu'il a analysé au moins 20 protocoles nouveaux par an, conformément aux dispositions de l'article 30.

5° «effet indésirable» : toute réaction nocive et non désirée liée à un médicament expérimental ou une expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;

6° «effet indésirable inattendu» : effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives à l'expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un essai, avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit) ;

7° «essai clinique» : toute investigation menée chez la personne humaine, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité;

3° «onderzoekersdossier» : het geheel van klinische en niet klinische gegevens over het geneesmiddel of geneesmiddelen voor onderzoek die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek;

4° «ethisch comité» : de onafhankelijke instantie die:

– ofwel is bedoeld door artikel 70ter van de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987;

– ofwel verbonden is aan een faculteit geneeskunde of de Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsgeneeskunde (WVVH) of de «Société scientifique de médecine générale (SSMG)», samengesteld is uit minimum 8 en uit maximum 15 leden, de twee geslachten vertegenwoordigend, waarvan een meerderheid aan geneesheren, en tenminste een jurist, en is erkend door de minister, op vraag van een faculteit geneeskunde of een Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsen. Elke faculteit geneeskunde of een Wetenschappelijke Vereniging van Huisartsen mag slechts een verzoek tot erkenning indienen voor één enkel ethisch comité;

Om bovendien gemachtigd te zijn opdrachten uit te voeren, zoals bedoeld door deze wet, met uitzondering van de opdrachten bepaald door artikel 11, § 7, toont het ethisch comité aan de Minister aan dat het ten minste 20 nieuwe protocollen per jaar analyseert, overeenkomstig de bepalingen van artikel 30.

5° «bijwerking» : een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek of op een experiment en, wanneer het om een geneesmiddel voor onderzoek gaat, ongeacht de toegediende dosis;

6° «onverwachte bijwerking» : een bijwerking waarvan de aard of de ernst niet overeenkomt met de informatie over het experiment en, wanneer het om een proef gaat, met de informatie over het product (zoals het onderzoekersdossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluitervervatte samenvatting van de kenmerken van het product);

7° «klinische proef» : elk onderzoek bij proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen, en/of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen;

8° «essai non interventionnel» : étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies;

9° «événement indésirable» : toute manifestation nocive chez un patient ou un participant au groupe traité dans une expérimentation qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;

10° «événement indésirable grave ou effet indésirable grave» : événement indésirable ou effet indésirable, qui entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales et ceci, lorsqu'il s'agit d'un essai, quelle que soit la dose ;

11° «expérimentation» : tout essai, étude ou investigation menée chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ;

12° «essai de phase I» : essai, généralement de première administration à l'homme, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance en fonction de la dose, d'étudier la pharmacocinétique et d'explorer le potentiel pharmacodynamique d'un médicament expérimental ;

13° «expérimentation monocentrique» : une expérimentation réalisée selon un seul protocole et sur un seul site;

14° «expérimentation multicentrique» : une expérimentation réalisée selon un même protocole mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs. Les sites d'expérimentation pouvant se trouver dans un seul État membre de la Communauté européenne, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers ;

15° «expérimentation non-commerciale» : toute expérimentation dont :

8° «proef zonder interventie»: onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk, en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extra diagnostische of controleprocedure te doorlopen, en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methodes ;

9° «ongewenst voorval»: een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een deelnemer aan de behandelde groep tijdens een experiment, dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt;

10° «ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking»: een ongewenst voorval of een bijwerking die dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming, en dit, wanneer het om een proef gaat, ongeacht de dosis;

11° «experiment»: elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de biologische of medische kennis;

12° «proef van fase I»: proef die over het algemeen de eerste humane toediening betreft, die tot doel heeft het evalueren van de tolerantie in functie van de dosis, het bestuderen van de farmacokinetika en het exploreren van het farmacodynamisch potentieel van een geneesmiddel voor onderzoek ;

13° «monocentrisch experiment»: een experiment uitgevoerd volgens een enkel protocol en op een enkele locatie;

14° «multicentrisch experiment»: een experiment dat volgens één bepaald protocol, maar op verschillende locaties en derhalve door meer dan een onderzoeker wordt uitgevoerd. Hierbij kan het gaan om locaties in één lidstaat van de Europese Unie, in een aantal lidstaten en/of in lidstaten en derde landen;

15° «niet-commercieel experiment » elk experiment waarvan:

a) le promoteur est soit une université, soit un hôpital visé par l'article 4, alinéa 2, de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux, soit le Fonds national de la Recherche scientifique, soit le «*Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek*» ou un fonds de recherche qui dépend d'un de ces deux organismes, soit un autre organisme agréé à cette fin en application des dispositions de l'article 31 de la présente loi ;

b) le détenteur du brevet d'un médicament ou de la marque déposée d'un dispositif médical sur lesquels portent l'expérimentation n'est, ni directement, ni indirectement, le promoteur de l'expérimentation ;

c) le promoteur exerce les droits de propriété intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données scientifiques qui en résultent.

16° «inspection» : activité menée par le ministre en application des dispositions de l'article 26 pour procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis du ministre, ont trait à l'expérimentation et qui peuvent se trouver sur le site de l'expérimentation, dans les locaux du promoteur et /ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que le ministre juge nécessaire d'inspecter.

17° «investigateur» : un médecin ou toute autre personne exerçant une profession visée par l'arrêté n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, qualifiés pour mener une expérimentation. L'investigateur est responsable de la conduite de l'expérimentation sur un site. Si, sur un site déterminé, l'expérimentation est réalisée par une équipe, l'investigateur est le directeur responsable de l'équipe et ce dernier peut être désigné comme investigateur principal;

18° «médicament» : le médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;

19° «médicament expérimental» : principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en

a) de opdrachtgever, hetzij een universiteit is, hetzij een ziekenhuis bedoeld in artikel 4, tweede paragraaf, van de wet op de ziekenhuizen van 7 augustus 1987, hetzij, het «*Fonds National de la Recherche Scientifique*», het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek of een onderzoeksfonds dat van een van beide Fondsen afhangt, hetzij een ander daartoe erkend organisme bij toepassing van de bepalingen van artikel 31 van deze wet;

b) de houder van het octrooi van een geneesmiddel of een gedeponeerd merk van een medisch hulpmiddel waarop de experimenten betrekking hebben, is noch rechtstreeks, noch onrechtstreeks de opdrachtgever van het experiment;

c) de opdrachtgever oefent de intellectuele eigendomsrechten uit op het concept van een experiment, de uitvoering ervan en de wetenschappelijke gegevens die eruit voortvloeien.

16° «inspectie»: door de minister uitgevoerde activiteit bij toepassing van artikel 26 teneinde over te gaan tot het officiële onderzoek van documenten, faciliteiten, protocollen, regelingen voor kwaliteitswaarborging en van alle andere middelen die, volgens de minister, verband houden met het experiment en die zich bevinden op de locatie van het experiment, in gebouwen van de opdrachtgever en/of de organisatie voor contractonderzoek of op enige andere locatie die de minister relevant acht.

17° «onderzoeker»: een arts of elke andere persoon die een beroep uitoefent bedoeld in besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen en die gekwalificeerd is voor het leiden van een experiment. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het uitvoeren van de experimenten op een bepaalde locatie. Indien het experiment op een bepaalde locatie door een team wordt uitgevoerd, is de onderzoeker de leider die verantwoordelijk is voor het team en deze kan dan hoofdonderzoeker worden genoemd;

18° «geneesmiddel»: het geneesmiddel in de zin van artikel 1 van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen;

19° «geneesmiddel voor onderzoek»: een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan

vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

20° «participant» : une personne participant à une expérimentation, qu'il soit ou non dans le groupe expérimental ou qu'il fasse partie du groupe témoin;

21° «promoteur» : une personne, une entreprise, une institution ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'une expérimentation;

22° «protocole» : un document décrivant le(s) objectif(s), la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'une expérimentation. Le terme protocole recouvre le protocole original ainsi que ses versions successives et ses modifications.

#### Art. 3

La présente loi s'applique à la conduite des expérimentations sur la personne humaine, et plus particulièrement des essais cliniques, y compris multicentriques, en particulier en ce qui concerne l'application des bonnes pratiques cliniques visées à l'article 4.

Les articles de la présente loi qui sont spécifiques aux essais cliniques ne s'appliquent pas aux essais non interventionnels.

### CHAPITRE III

#### Dispositions générales relatives à la protection des participants aux expérimentations

#### Art. 4

Tous les expérimentations, y compris les essais cliniques portant sur les études de bio disponibilité et de bio équivalence, sont conçues, mises en œuvre et notifiées conformément aux exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international comme devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des expérimentations et plus particulièrement des essais cliniques.

Le Roi peut, après avis du Comité consultatif de Bioéthique, déterminer tout ou partie de ces exigences appelées les «bonnes pratiques cliniques».

de toegelaten vorm, voor een niet-toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie te krijgen over de toegelaten toepassing;

20° «deelnemer»: een persoon die aan een experiment deelneemt, ongeacht of hij van de proefgroep of de controlegroep deel uitmaakt;

21° «opdrachtgever»: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer en/of de financiering van een experiment;

22° «protocol»: een document waarin de doelstelling(en), de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een experiment worden beschreven. De term «protocol» bestrijkt het oorspronkelijke protocol en latere versies en wijzigingen daarvan.

#### Art. 3

Deze wet is van toepassing op het voeren van experimenten op de menselijke persoon, en meer bepaald klinische proeven, met inbegrip van de multicentrische klinische proeven, in het bijzonder wat de toepassing van goede klinische praktijken, zoals bedoeld in artikel 4, betreft.

De artikelen van huidige wet die specifiek zijn voor klinische proeven zijn, niet van toepassing op proeven zonder interventie.

### HOOFDSTUK III

#### Algemene bepalingen betreffende de bescherming van deelnemers aan experimenten

#### Art. 4

Alle experimenten, ook klinische proeven inzake het bestuderen van bio-disponibiliteit en bio-equivalentie, worden ontworpen, toegepast en bekendgemaakt conform de kwaliteitsvereisten in ethische en wetenschappelijke domeinen, die internationaal zijn erkend en die moeten worden gerespecteerd tijdens de planning, de toepassing, de registratie en de bekendmaking van de experimenten, en meer bepaald van klinische proeven.

De Koning kan, na advies van het Raadgevend comité voor Bio-ethiek, alle of een deel van de eisen die de «goede klinische praktijken» uitmaken, bepalen.



## Art. 5

Une expérimentation ne peut être entreprise ou poursuivie que si les conditions suivantes sont remplies:

1. l'expérimentation est scientifiquement justifiée et se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante;
2. l'expérimentation a pour objectif l'élargissement des connaissances de l'homme ou des moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;
3. il n'existe pas de méthode alternative d'efficacité comparable qui permette d'obtenir les résultats recherchés;
4. les risques et les inconvénients prévisibles ont été évalués au regard du bénéfice attendu pour la personne participant à l'expérimentation, ainsi que pour d'autres personnes, notamment quant à leur droit au respect de l'intégrité physique et mentale ainsi que quant à leur droit au respect de la vie privée et à la protection des données privées les concernant ;
5. l'évaluation aboutit à la conclusion selon laquelle les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques. L'expérimentation ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé ; les intérêts du patient priment toujours sur ceux de la science et de la société;
6. le protocole a fait l'objet d'un avis favorable d'un comité d'éthique et, lorsque la présente loi l'exige, d'une autorisation du ministre conformément aux dispositions de l'article 12;
7. sans préjudice de l'application des dispositions des articles 6 à 9, la personne participant à l'expérimentation ou son représentant a donné son consentement et dispose d'un point de contact auprès duquel elle peut obtenir de plus amples informations;
8. les soins dispensés aux participants et les décisions prises à leur égard sont de la responsabilité d'un praticien dûment qualifié conformément aux dispositions de l'arrêté n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé.
9. l'assurance et la couverture de la responsabilité de l'investigateur et du promoteur sont organisées conformément aux dispositions de l'article 29.

## Art. 5

Een experiment mag enkel worden aangevat of voortgezet indien volgende voorwaarden zijn vervuld:

1. het experiment is wetenschappelijk gerechtvaardigd en is gebaseerd op de laatste stand van de wetenschappelijke kennis en op een toereikend preklinisch experiment;
2. het experiment heeft als doelstelling een uitbreiding van de kennis van de mens of van de middelen die zijn toestand kunnen verbeteren;
3. er bestaat geen alternatieve methode waarvan de effectiviteit vergelijkbaar is en die het mogelijk maakt dezelfde resultaten te bereiken;
4. de voorzienbare risico's en nadelen werden afgewogen tegen het individuele voordeel voor de deelnemer in kwestie, alsmede voor andere personen, ondermeer wat hun recht betreft op het respect van de lichamelijke en psychische integriteit, alsook wat hun recht op het respect van hun persoonlijke levenssfeer en de bescherming van persoonsgegevens betreft;
5. de evaluatie leidt tot het besluit dat de verwachte voordelen op therapeutisch en volksgezondheidsgebied opwegen tegen de risico's. Het experiment mag slechts worden voortgezet voor zover voortdurend op de naleving van dit vereiste wordt toegezien; de belangen van de patiënt hebben steeds voorrang op de belangen van de wetenschap en van de gemeenschap;
6. het protocol heeft het voorwerp uitgemaakt van een gunstig advies van een ethisch comité en, indien deze wet het vereist, van een toelating van de minister overeenkomstig de bepalingen van artikel 12;
7. ongeacht de toepassing van de bepalingen van artikelen 6 tot 9, heeft de persoon die aan het experiment deelneemt, of zijn vertegenwoordiger, zijn toestemming gegeven en beschikt hij over een contactpunt waar hij meer informatie kan verkrijgen;
8. de aan deelnemers verstrekte zorgen en de beslissingen die hen betreffend worden genomen vallen onder de verantwoordelijkheid van een gekwalificeerde beoefenaar conform de bepalingen van het besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.
9. de verzekering en de dekking van de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever worden georganiseerd overeenkomstig de bepalingen van artikel 29.

## Art. 6

§ 1<sup>er</sup>. A l'exception des personnes visées aux articles 7, 8 et 9, une personne ne peut participer à une expérimentation que pour autant qu'elle y a consenti de manière libre et éclairée, les informations visées au paragraphe 2 lui ayant été fournies préalablement.

Ce consentement est donné par écrit. Lorsque la personne participant à l'expérimentation n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner son consentement orale en présence d'au moins un témoin majeur et indépendant vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur.

§ 2. Les informations visées au § 1<sup>er</sup> concernent au moins la nature, la portée, les objectifs, les conséquences, les bénéfices escomptés, les risques de l'expérimentation, les circonstances dans lesquelles elle a lieu ainsi que l'identification et l'avis du comité d'éthique compétent conformément aux dispositions de l'article 11. Le participant ou son représentant pour les cas visés aux articles 7 et 8 ont, en outre, été informés de leurs droits de pouvoir, à tout moment, se retirer ou retirer le participant de l'expérimentation sans que ce dernier encoure un quelconque préjudice de ce fait.

Ces informations sont communiquées préalablement et par écrit, de manière claire et compréhensible, à la personne participant à l'expérimentation ou à son représentant dans les cas visés aux articles 7 et 8. Ces personnes ont, en outre, eu la possibilité de s'entretenir avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigation au sujet de ces informations.

§ 3. La personne participant à l'expérimentation ou son représentant dans les cas des articles 7 et 8, peuvent à tout moment et sans que le participant encoure un quelconque préjudice de ce fait, révoquer le consentement visé au § 1<sup>er</sup>.

## CHAPITRE IV

**Dispositions particulières pour la protection des mineurs participant à des expérimentations**

## Art. 7

Sans préjudice du respect des conditions fixées par les articles 5 et 6, une expérimentation sur un mineur ne peut être entreprise que si :

## Art. 6

§ 1. Met uitzondering van de in de artikelen 7, 8 en 9 bedoelde personen mag een persoon slechts aan een experiment deelnemen, voor zover hij op een vrije en geïnformeerde manier heeft toegestemd, waarbij de inlichtingen bedoeld in paragraaf 2 hem voorafgaand waren meegedeeld.

Deze toestemming geschiedt schriftelijk. Wanneer de persoon die aan het experiment deelneemt niet in staat is te schrijven, kan hij z'n toestemming mondeling geven in aanwezigheid van ten minste een meerderjarige getuige, die onafhankelijk is tegenover de opdrachtgever en de onderzoeker.

§ 2. De in § 1 bedoelde inlichtingen betreffen ten minste de aard, de draagwijdte, de doelstellingen, de gevolgen, de verwachte voordelen, de risico's van het experiment, de omstandigheden waarin het plaatsheeft, evenals de identificatie en het advies van het bevoegde ethische comité overeenkomstig de bepalingen van artikel 11. De deelnemer of zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in de artikelen 7 en 8, zijn bovendien ingelicht over hun recht om zich op elk ogenblik terug te trekken, of de deelnemer terug te trekken uit het experiment, zonder dat deze laatste daardoor enig nadeel ondervindt.

Deze inlichtingen worden voorafgaand schriftelijk meegedeeld, op een duidelijke en begrijpelijke manier, aan de persoon die aan het experiment deelneemt of aan zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in de artikelen 7 en 8. Deze personen verkregen bovendien de mogelijkheid tot een onderhoud over deze informatie met de onderzoeker of een lid van het onderzoeksteam.

§ 3. De persoon die aan het experiment deelneemt of zijn vertegenwoordiger in de gevallen bedoeld in de artikelen 7 en 8, kunnen op elk moment en zonder dat de deelnemer daardoor enig nadeel ondervindt, de in § 1 bedoelde toestemming intrekken.

## HOOFDSTUK IV

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van minderjarigen die deelnemen aan experimenten**

## Art. 7

Onverminderd de naleving van de in de artikelen 5 en 6 bepaalde voorwaarden, is een experiment met minderjarigen slechts toegelaten op voorwaarde dat:

1. Le consentement éclairé des parents exerçant l'autorité légale sur le mineur ou, à défaut, du tuteur du mineur, a été obtenu ; le mineur est impliqué dans l'exercice du droit en question, en tenant compte de son âge et de son degré de maturité. A cet effet, le mineur reçoit, préalablement à l'expérimentation, des informations adaptées à sa capacité de compréhension par un personnel pédagogiquement qualifié.

La volonté expresse du mineur est également examinée et respectée par l'investigateur dans la mesure où le mineur est capable de se former une opinion et d'évaluer les informations quant à sa participation à une expérimentation, à son refus d'y participer ou encore à son désir d'en être retiré.

Ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être retiré à tout moment sans que le mineur encoure un quelconque préjudice de ce fait.

2. Cette expérimentation doit soit se rapporter directement à une condition clinique dont le mineur souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs ;

3. L'expérimentation est essentielle pour valider les données obtenues, soit lors d'essais cliniques sur des sujets qui ont donné leur consentement soit par d'autres méthodes d'investigation et des avantages directs résultant de l'expérimentation sont obtenus pour le groupe de patients ;

4. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;

5. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont les membres comprennent au moins un pédiatre ou par un comité d'éthique qui a consulté un pédiatre sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux du protocole liés à la pédiatrie;

6. Aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé au mineur ou à ses représentants hormis des compensations;

7. Pour les essais cliniques, les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence européenne ont été suivies.

1. De geïnformeerde toestemming van de ouders die het wettelijke gezag over het kind uitoefenen, of, zo die er niet zijn, van de voogd van de minderjarige is verkregen; de minderjarige wordt betrokken bij de uitoefening van het bewuste recht, rekening houdend met zijn leeftijd en zijn graad van maturiteit. Daartoe ontvangt de minderjarige, voorafgaand aan het experiment, van pedagogisch gekwalificeerd personeel informatie die is aangepast aan zijn begripsvermogen.

De uitdrukkelijke wil van de minderjarige wordt eveneens onderzocht en nageleefd door de onderzoeker, voor zover de minderjarige in staat is zich een oordeel te vormen en de informatie te evalueren wat betreft zijn deelname aan het experiment, zijn weigering eraan deel te nemen, of zijn wens zich terug te trekken.

Deze toestemming moet de veronderstelde wil van de minderjarige uitdrukken en kan op elk moment worden ingetrokken zonder dat de minderjarige daardoor enig nadeel ondervindt.

2. Dit experiment moet hetzij rechtstreeks verband houden met de klinische toestand van de minderjarige, hetzij van die aard zijn dat het enkel met minderjarigen kan worden uitgevoerd;

3. Het experiment is essentieel om de resultaten te kunnen bevestigen van klinische proeven met personen die wel hun geïnformeerde toestemming kunnen geven, of van andere onderzoeksmethodes en het experiment houdt enig direct voordeel in voor de groep van patiënten;

4. Het experiment is dusdanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en periodiek worden herbekeken;

5. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, dat is samengesteld uit ten minste een arts-specialist in de kindergeneeskunde of door een ethisch comité dat een arts-specialist in de pediatrie heeft geraadpleegd over de klinische, ethische en psychosociale aspecten van het protocol die met de kindergeneeskunde verband houden ;

6. De minderjarige, of zijn vertegenwoordigers, ontvangen geen aansporingen of financiële prikkels, met uitzondering van een vergoeding;

7. Voor de klinische proeven werden de overeenkomstige wetenschappelijke richtsnoeren van het Europees Bureau gevolgd.

## CHAPITRE V

**Dispositions particulières pour la protection des majeurs incapables de donner leur consentement pour la participation à des expérimentations**

## Art. 8

Sans préjudice des conditions fixées par les articles 5 et 6, une expérimentation impliquant un majeur qui n'est pas en mesure de donner son consentement ne peut être entreprise que si les conditions suivantes sont remplies :

1. Le consentement éclairé du représentant légal a été obtenu. Ce consentement peut être retiré à tout moment sans que le majeur incapable d'exprimer sa volonté encoure un quelconque préjudice de ce fait.

Si un majeur qui n'est pas en mesure de donner lui-même son consentement éclairé à la participation à une expérimentation mais qui, à un moment où il était encore en mesure de le faire, a notifié par écrit son consentement ou son refus à la participation à une expérimentation cet élément doit être examiné et respecté par le représentant légal.

Le majeur est aussi souvent que possible, et proportionnellement à sa capacité de compréhension, impliqué dans l'exercice du droit en question. Plus particulièrement, il reçoit des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, au sujet de l'expérimentation, des risques et des bénéfices.

Le souhait explicite d'un sujet, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'expérimentation ou d'en être retiré à tout moment est examiné et respecté par l'investigateur .

Chez le majeur qui tombe sous le statut de la minorité prolongée ou de la déclaration d'incapacité, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par ses parents ou par son tuteur.

Chez le majeur qui n'est pas concerné par les dispositions de l'alinéa précédent, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par un représentant désigné préalablement par l'intéressé, par un mandat écrit particulier daté et signé par les deux parties.

## HOOFDSTUK V

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van meerderjarigen die onbekwaam zijn hun toestemming voor de deelname aan experimenten te verlenen**

## Art. 8

Onverminderd de door artikelen 5 en 6 bepaalde voorwaarden, is een experiment met een meerderjarige die niet in staat is zijn toestemming te verlenen slechts toegelaten indien volgende voorwaarden vervuld zijn:

1. De geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger is verkregen. Deze toestemming kan op elk ogenblik worden ingetrokken zonder dat de meerderjarige die onbekwaam is zijn wil te uiten daardoor enig nadeel ondervindt.

Indien een meerderjarige die niet in staat is zelf zijn geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan een experiment maar die, op een ogenblik waarop hij nog in staat was dat te doen, schriftelijk zijn toestemming of weigering voor deelname aan een experiment had bekendgemaakt, dan moet dit element worden onderzocht en nageleefd door de vertegenwoordiger.

De meerderjarige is zo vaak als mogelijk, en proportioneel in functie van zijn begripsbekwaamheid, betrokken bij de uitoefening van bedoeld recht. In het bijzonder verkrijgt hij de informatie, overeenkomstig zijn begripsbekwaamheid, inzake het experiment, de risico's en de baten.

De uitdrukkelijke wil van een deelnemer, die zich een mening kan vormen en de voorlichting kan beoordelen, om niet of niet langer deel te nemen aan een experiment, wordt onderzocht en nageleefd door de onderzoeker.

Bij de meerderjarige die onder het statuut van verlengde minderjarigheid valt, of onbekwaam is verklaard, wordt het recht toe te stemmen tot een deelname aan een experiment uitgeoefend door zijn ouders of voogd.

Bij de meerderjarige die niet valt onder de bepalingen van vorige lid, wordt het recht om toe te stemmen tot deelname aan een experiment uitgeoefend door een vertegenwoordiger die voorafgaand door betrokkene via een bijzondere schriftelijke volmacht gedateerd en ondertekend door beide partijen, is aangewezen.

A défaut d'un tel mandat, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé par l'époux cohabitant, le partenaire cohabitant légal ou le partenaire cohabitant effectif.

A défaut, le droit de consentir à la participation à une expérimentation est exercé, par ordre décroissant, par un enfant majeur, un parent, un frère ou une sœur majeur de l'intéressé. En cas de conflit entre deux ou plusieurs frères et sœurs majeurs, il est présumé ne pas y avoir eu de consentement.

2. L'expérimentation a un rapport direct avec l'état clinique, constituant une menace pour la vie ou affaiblissant la santé, dont souffre le majeur participant qui n'est pas capable de donner son consentement et elle est essentielle pour valider les données obtenues suite à des expérimentations sur des sujets capables de donner leur consentement ou suite à d'autres méthodes d'investigation ;

3. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement ; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;

4. Il existe un espoir justifié que l'expérimentation offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque ;

5. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont un membre est doté de compétences quant à la maladie et à la population concernée ou qui a consulté une personnes compétente sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées ;

6. Aucun encouragement, ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;

7. Si le participant retrouve sa capacité à donner son consentement, l'investigateur doit immédiatement remplir les obligations prévues à l'article 6 à son égard; dans ce cas, le participant peut exiger que les données le concernant et obtenues grâce à cette expérimentation ne soient plus utilisées dans le cadre de cette expérimentation, à l'exclusion des données visées aux points 9 et 10 de l'article 2.

Zonder dergelijke volmacht wordt het recht toe te stemmen tot deelname aan een experiment uitgeoefend door de samenwonende echtgenoot, de wettelijke samenwonende partner of de feitelijk samenwonende partner.

Indien die er niet zijn, wordt het recht toe te stemmen tot deelname aan een experiment in dalende volgorde uitgeoefend door een meerderjarig kind, een ouder, een meerderjarige broer of zus van de betrokkene. In het geval van onenigheid tussen twee of meerdere broers of zussen, wordt ervan uitgegaan dat de toestemming niet gegeven is.

2. Het experiment houdt rechtstreeks verband met een klinische toestand die levensbedriegend is of de gezondheid ondermijnt, en waarin de deelnemende meerderjarige, die niet in staat is zijn toestemming te geven, verkeert; het experiment is van essentieel belang om de resultaten te kunnen bevestigen van experimenten met personen die wel hun geïnformeerde toestemming kunnen geven of van andere onderzoeksmethodes.

3. Het experiment is dusdanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en periodiek worden herbekeken;

4. Er bestaat een gegronde hoop dat de voordelen van het experiment voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat er in het geheel geen risico aanwezig is;

5. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, waarvan een lid over de nodige kennis omtrent de ziekte en de betrokken populatie beschikt, of die personen heeft geraadpleegd die kennis hebben van klinische, ethische en psychosociale aspecten die met de ziekte en de betrokken populatie verband houden;

6. Geen sprake is van aansporingen of financiële prikkels, met uitzondering van een vergoeding;

7. Indien de deelnemer terug in staat is om zijn toestemming te verlenen, moet de onderzoeker onmiddellijk de door artikel 6 bepaalde verplichtingen ten aanzien van de deelnemer naleven; in dat geval kan de deelnemer vragen dat de hem betreffende gegevens, verkregen door dit experiment, niet meer gebruikt worden in het kader van het experiment, met uitzondering van de gegevens bedoeld in de punten 9 en 10 van artikel 2.



## CHAPITRE VI

**Dispositions particulières pour la protection des personnes dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence**

## Art. 9

Lorsque le consentement ne peut être obtenu du fait de l'urgence, l'expérimentation ne peut être entreprise que si les conditions suivantes sont remplies :

1. L'expérimentation a un rapport direct avec l'état clinique, constituant une menace pour la vie ou susceptible d'induire des séquelles graves et définitives, dont souffre le participant dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence et elle est essentielle pour valider les données obtenues suite à des expérimentations sur des sujets capables de donner leur consentement ou suite à d'autres méthodes d'investigation ;
2. L'expérimentation a été conçue pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible tenant compte de la maladie et du niveau de développement ; le niveau de risque et le degré d'inconfort doivent être expressément définis et revus périodiquement ;
3. Il existe un espoir justifié que l'expérimentation offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque ;
4. L'avis favorable relatif au protocole a été rendu par un comité d'éthique dont un membre est doté de compétences sur la maladie et de la population concernée ou qui a consulté une personne compétente sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées ; le comité d'éthique se prononce explicitement sur l'exception à la règle du consentement éclairé préalable à l'expérimentation.
5. Aucun encouragement, ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;
6. L'investigateur doit remplir les obligations prévues à l'article 6 à l'égard du participant dès qu'il est capable de donner son consentement ou à l'égard de son représentant tel que défini aux articles 7 et 8, § 1<sup>er</sup>, 1 dès qu'il est possible de le contacter.

## HOOFDSTUK VI

**Bijzondere bepalingen voor de bescherming van personen van wie de toestemming niet kan worden verkregen wegens hoogdringendheid**

## Art. 9

Indien de toestemming niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid, mag het experiment enkel worden uitgevoerd indien volgende voorwaarden zijn vervuld:

1. Het experiment houdt een rechtstreeks verband met een klinische toestand die levensbedreigend is of die tot ernstige en blijvende letsels kan leiden en waarin de deelnemer, wiens toestemming niet kan worden verkregen door de hoogdringendheid, verkeert, en is van essentieel belang om de resultaten te kunnen bevestigen van experimenten met personen die wel bekwaam zijn hun toestemming te geven, of ingevolge andere onderzoeksmethodes;
2. Het experiment is dusdanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastingsgraad specifiek worden gedefiniëerd en periodiek worden herbekeken;
3. Er bestaat een gegronde hoop dat de voordelen van het experiment voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat er in het geheel geen risico aanwezig is;
4. Het gunstige advies over het protocol is gegeven door een ethisch comité, waarvan een lid over de nodige kennis omtrent de ziekte en de betrokken populatie beschikt, of die personen heeft geraadpleegd die kennis hebben over klinische, ethische en psychosociale aspecten die met de ziekte en de betroffen bevolking te maken hebben; het ethisch comité spreekt zich uitdrukkelijk uit over de uitzondering op de regel van de geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het experiment.
5. Er is geen sprake van aansporingen of financiële prikkels, met uitzondering van een vergoeding ;
6. De onderzoeker moet de door artikel 6 bepaalde verplichtingen tegenover de deelnemer naleven, zodra deze in staat is zijn toestemming te verlenen of tegenover zijn vertegenwoordiger, zoals bepaald in de artikelen 7 en 8, § 1, 1, van zodra het mogelijk is met hem contact op te nemen.

Dans ce cas, le participant peut exiger que les données le concernant et obtenues grâce à cette expérimentation ne soient plus utilisées dans le cadre de cette expérimentation, à l'exclusion des données visées aux points 9 et 10 de l'article 2.

## CHAPITRE VII

### Début d'une expérimentation

#### Art. 10

L'expérimentation ne peut commencer que pour autant que le promoteur soit en possession d'un avis favorable rendu par un comité d'éthique conformément aux dispositions du chapitre IX.

En outre, lorsqu'il s'agit d'un essai clinique, celui-ci ne peut commencer que pour autant que le ministre n'ait pas émis d'objections conformément aux dispositions du chapitre X.

## CHAPITRE VIII

### Du comité d'éthique

#### Art. 11

§ 1<sup>er</sup>. L'investigateur qui souhaite organiser une expérimentation en Belgique introduit sa demande au comité d'éthique.

§ 2. Dans le cas d'une expérimentation monocentrique, l'avis, visé à l'article 10, § 1<sup>er</sup>, est émis par le comité d'éthique agréé lié au site ou à la structure où l'expérimentation est réalisée. Si ce site ou cette structure ne disposent pas d'un comité d'éthique, l'avis est alors émis par un comité d'éthique désigné par le promoteur.

§ 3. Dans le cas d'un essai clinique multicentrique, l'avis est émis par un seul comité d'éthique quel que soit le nombre de sites sur lesquels l'expérimentation est prévue

Si un seul des sites est soit un hôpital universitaire visé par l'article 4, alinéa 2, de la loi sur les hôpitaux, ou un hôpital visé à l'article 7, 1<sup>o</sup>, g), 1<sup>o</sup>, de l'arrêté royal relatif à la fixation et à la liquidation du budget des moyens financiers des hôpitaux, ou visé à l'article 7, 1, g), 2<sup>o</sup> du même arrêté avec une activité monodisciplinaire, l'avis unique est émis par le comité d'éthique de cet hôpital.

In dat geval kan de deelnemer of zijn vertegenwoordiger vragen dat de hem betreffende gegevens, verkregen door dit experiment, niet meer gebruikt worden in het kader van het experiment, met uitzondering van de gegevens bedoeld in de punten 9 en 10 van artikel 2.

## HOOFDSTUK VII

### Begin van een experiment

#### Art. 10

Het experiment mag slechts beginnen op voorwaarde dat de opdrachtgever in het bezit is van een gunstig advies van een ethisch comité overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk IX.

Indien het bovendien gaat om een klinische proef, mag deze slechts aanvangen op voorwaarde dat de minister geen bezwaren heeft kenbaar gemaakt overeenkomstig de bepalingen van hoofdstuk X.

## HOOFDSTUK VIII

### Ethisch comité

#### Art. 11

§ 1. De onderzoeker die een experiment in België wil organiseren richt zijn verzoek tot een ethisch comité.

§ 2. In het geval van een monocentrisch experiment wordt het in artikel 10, § 1 bedoelde advies uitgesproken door een erkend ethisch comité verbonden met de locatie of de structuur waar het experiment wordt uitgevoerd. Indien deze locatie of deze structuur niet over een ethisch comité beschikt, wordt het advies uitgebracht door een door de opdrachtgever aangeduid ethisch comité.

§ 3. In het geval van een multicentrisch experiment wordt het advies uitgebracht door een enkel ethisch comité, ongeacht het aantal locaties waar het experiment is gepland.

Indien slechts een van de locaties een universitair ziekenhuis is zoals bedoeld in artikel 4, tweede lid, van de wet op de ziekenhuizen, of een ziekenhuis zoals bedoeld in artikel 7, 1), g), 1<sup>o</sup>, van het koninklijk besluit van 25 april 2002 betreffende het vastleggen en het vereffenen van het budget van financiële middelen van een ziekenhuis, of in artikel 7, 1), g), 2<sup>o</sup> van hetzelfde besluit met

Si plusieurs sites sont des hôpitaux universitaires, tels que visés à l'alinéa précédent, l'avis unique est émis par un des comités d'éthique liés à ces hôpitaux et désigné par le promoteur parmi les comités d'éthique.

Si aucun des sites ne répond aux critères des deux alinéas précédents, mais que l'un des sites est un hôpital, l'avis unique est émis par le comité d'éthique de cet hôpital.

Si plusieurs sites sont des hôpitaux tels que visés à l'alinéa précédent, l'avis unique est émis par un des comités d'éthique liés à ces hôpitaux et désigné par le promoteur.

Si aucun des sites n'est un site hospitalier, l'avis unique est émis par le comité d'éthique désigné par le promoteur.

§ 4. Le comité d'éthique, compétent pour émettre l'avis, formule son avis en tenant compte des éléments suivants:

1. la pertinence de l'expérimentation et de sa conception;
2. le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus ainsi que le bien-fondé des conclusions, particulièrement sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique.
3. le protocole;
4. l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs ;
5. la brochure destinée à (aux) investigateur(s);
6. la qualité des installations;
7. l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et la justification de la recherche sur des sujets incapables de donner leur consentement ou dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence quant à leur participation à un expérimentation;

een monodisciplinaire activiteit, dan wordt het enkel advies uitgebracht door het ethisch comité van dat ziekenhuis.

Indien meerdere locaties universitaire ziekenhuizen zijn, zoals bedoeld in het vorige paragraaf, dan wordt het enkel advies uitgebracht door één van de ethische comités van deze ziekenhuizen dat uit de verschillende ethische comités is aangeduid door de opdrachtgever.

Indien geen van de locaties aan de criteria van de twee vorige leden beantwoordt, doch één van de locaties een ziekenhuis is, dan wordt het enkel advies verleend door het ethisch comité van dat ziekenhuis.

Indien meerdere locaties ziekenhuizen zijn, zoals bedoeld in het vorige lid, dan wordt het enkel advies uitgebracht door één van de ethische comités van deze ziekenhuizen en aangeduid door de opdrachtgever.

Indien geen van de locaties een vestigingsplaats van een ziekenhuis is, dan wordt het enkel advies uitgebracht door het door de opdrachtgever aangeduide ethische comité.

§ 4. Het ethisch comité dat bevoegd is om een advies uit te brengen, formuleert zijn advies rekening houdend met volgende elementen:

1. de relevantie van het experiment en de opzet ervan;
2. de toereikendheid van de beoordeling van de verwachte voordelen en risico's alsook de gegrondheid van de conclusies, meer bepaald op therapeutisch vlak en inzake volksgezondheid.
3. het protocol;
4. de geschiktheid van de onderzoeker en zijn medewerkers;
5. het onderzoekersdossier;
6. de geschiktheid van de faciliteiten;
7. de adequaatheid en de volledigheid van de te verstrekken schriftelijke informatie en de procedure om de geïnformeerde toestemming vast te leggen alsmede de motivering van onderzoek met personen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven of wiens toestemming niet kan worden verkregen wegens de hoogdringendheid wat hun deelname aan een experiment betreft;

8. les dispositions prévues en vue de la réparation et/ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'expérimentation;

9. des assurances ou d'autres garanties couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur; celles-ci doivent répondre aux dispositions de l'article 29 ;

10. les montants et les modalités éventuelles de rétribution/d'indemnisation des investigateurs et des participants ainsi que les éléments pertinents de chaque contrat conclu entre le promoteur et le site;

11. les modalités de recrutement des participants.

§ 5. Le comité d'éthique dispose, pour communiquer son avis motivé à l'investigateur, d'un délai de 15 jours maximum dans le cas d'un essai de phase I monocentrique et de 28 jours maximum dans les cas des autres expérimentations. Ces délais se comptent à dater de la réception de la demande rédigée en bonne et due forme, pour autant que les redevances visées à l'article 30 aient été acquittées.

§ 6. Durant la période d'examen de la demande d'avis, le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies par le demandeur. Les délais prévus au § 5 sont suspendus jusqu'à la réception des renseignements complémentaires.

Les délais prévus au § 5 ne peuvent être prolongés, à l'exception des cas visés aux §§ 11 et 12 du présent article.

§ 7. Dans le cas d'un essai multicentrique, la demande d'avis favorable est introduite concomitamment auprès du comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique et auprès des comités qui sont attachés aux sites sur lesquels se déroulerait l'expérimentation si elle avait lieu.

Le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique dispose d'un délai de 20 jours pour communiquer aux autres comités d'éthique concernés son avis et pour les interroger quant à la capacité du site à répondre aux conditions visées aux points 4, 6 et 7 du paragraphe 4.

Ces comités disposent alors d'un délai de 5 jours pour transmettre une réponse au comité d'éthique habilité à

8. de Regelungen voor compensatie en/of schadevergoeding wanneer een proefpersoon ten gevolge van een experiment letsel oploopt of overlijdt;

9. verzekeringen of andere waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken; deze moeten voldoen aan de bepalingen van artikel 29 ;

10. de eventuele bedragen en betalings-/vergoedingsmodaliteiten van de onderzoekers en deelnemers, alsmede de relevante elementen uit elke overeenkomst tussen de opdrachtgever en de locatie;

11. de wijze van selectie van de deelnemers.

§ 5. Het ethisch comité beschikt over een termijn van maximaal 15 dagen, in het geval van een monocentrische proef van fase I, en over maximaal 28 dagen in het geval van andere experimenten, om zijn gemotiveerd advies aan de onderzoeker over te maken. Deze termijnen vangen aan bij de ontvangst van de in de vereiste vorm opgestelde aanvraag, op voorwaarde dat de in artikel 30 bedoelde bijdragen zijn betaald.

§ 6. Tijdens de periode van onderzoek van de adviesvraag, kan het ethisch comité dat bevoegd is om het enkel advies uit te brengen, slechts één verzoek formuleren om inlichtingen te bekomen die de informatie die de aanvrager reeds verschaft heeft, aanvullen. De termijnen geregeld in § 5 worden geschorst tot de bijkomende inlichtingen verschaft zijn.

De termijnen geregeld in § 5 mogen niet verlengd worden, met uitzondering van de gevallen die vermeld worden in §§ 11 en 12 van dit artikel.

§ 7. In het geval van een multicentrische proef, wordt de adviesvraag tegelijkertijd gericht aan het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies en aan de ethische comités die verbonden zijn aan de locaties waar het experiment zou plaatsvinden indien dit zou doorgaan.

Het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies beschikt over een termijn van 20 dagen om zijn advies mee te delen aan de andere betrokken ethische comités en om deze ethische comités te bevragen inzake de capaciteit van elke betrokken locatie om te beantwoorden aan de voorwaarden bedoeld in § 4, 4°, 6° en 7°.

Deze comités beschikken over een termijn van 5 dagen om een antwoord over te maken aan het ethisch

remettre l'avis unique. Ils répondent par l'affirmative ou par la négative, sans qu'il leur soit possible de proposer d'amendement, à l'exception du point 7°. Si la réponse du comité ne parvient pas au comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique dans les délais impartis, le site auquel le comité d'éthique est attaché ne peut accueillir l'essai.

§ 8. Le comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique dispose d'un délai de 3 jours à dater de l'expiration du délai accordé aux comités d'éthiques qui ne sont pas habilités à remettre l'avis unique pour notifier, l'avis unique à l'investigateur.

§ 9. Le Roi fixe les modalités d'une procédure accélérée par laquelle l'avis relatif à une expérimentation qui n'est pas un essai de phase I est communiqué au demandeur dans un délai de 15 jours.

§ 10. Les délais visés au § 5 peut être prolongé de 30 jours dans les cas d'essais impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulotherapie somatique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

En outre, le délai allongé de 30 jours peut être prolongé de maximum 90 jours en cas de consultation du Conseil de Biosécurité, visé à l'article 2 de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produit en contenant.

§ 11. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai pour la cellulotherapie xéno génique.

§ 12. Le membre d'un comité d'éthique qui participe à un titre quelconque à un protocole examiné ne peut siéger comme membre lors de l'examen de ce protocole par le comité d'éthique concerné. Il peut toutefois être entendu au titre d'investigateur si le comité le juge nécessaire.

§ 13. Le comité d'éthique envoie copie de son avis au Ministre.

comité dat het enkel advies uitbrengt. Ze antwoorden bevestigend of weigerend, zonder dat ze een voorstel tot wijziging kunnen voorleggen behalve op punt 7°. Indien het antwoord het comité dat bevoegd is om het enkel advies uit te brengen niet binnen de termijn bereikt, kan de locatie waaraan het ethisch comité verbonden is, de proef niet onthalen.

§ 8 Het ethisch comité dat het enkel advies uitbrengt, beschikt over een termijn van 3 dagen vanaf het einde van de termijn die aan de ethische comités werd toegekend die niet gerechtigd zijn om het enkel advies uit te brengen om het enkel advies aan de onderzoeker bekend te maken.

§ 9. De Koning bepaalt de modaliteiten met betrekking tot een versnelde procedure volgens dewelke het advies betreffende een experiment dat niet een proef van fase I uitmaakt, binnen een termijn van 15 dagen wordt medegedeeld aan de aanvrager.

§ 10. De termijnen die beoogd worden in § 5 kunnen met 30 dagen verlengd worden in de gevallen van proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor genetherapie en somatische celtherapie, alsook op alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten.

Bovendien kan de termijn die reeds met 30 dagen verlengd was, nog eens met maximum 90 dagen verlengd worden in geval van raadpleging van de Raad voor Bioveiligheid, bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

§ 11. .Er bestaat geen beperking van de termijn voor celtherapie met xenogenen.

§ 12. Het lid van een ethisch comité dat in welke hoedanigheid dan ook deelneemt aan een protocol, mag niet als lid zetelen tijdens het onderzoek van dat protocol door het betrokken ethisch comité. Hij mag evenwel gehoord worden in zijn hoedanigheid van onderzoeker indien het comité dat noodzakelijk acht.

§ 13. Het ethisch comité verzendt een kopie van zijn advies aan de minister.



## CHAPITRE IX

**Autorisation du ministre en cas d'essai clinique**

## Art. 12

§1<sup>er</sup>. Le promoteur qui souhaite organiser un essai clinique en Belgique introduit sa demande au Ministre par courrier recommandé.

§ 2. Le promoteur est tenu de joindre au formulaire de demande les informations suivantes:

1°) la composition qualitative et quantitative complète du médicament, avec indication des principes actifs, en termes usuels et, si une telle dénomination existe, avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ;

2°) un dossier chimico-pharmaceutique dont le contenu est fixé par le Roi.

Toutefois, si le médicament n'a pas été enregistré en Belgique mais qu'une autorisation pour un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs a été accordée dans un autre état-membre de l'Union Européenne, un état qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européen ou un état avec lequel la Communauté Européenne a fait des arrangements appropriés assurant que le fabricant du médicament respecte les normes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments qui sont au moins équivalentes à celles établies par la Communauté Européenne, le dossier chimico-pharmaceutique peut être remplacé par une déclaration officielle de autorité compétente de cet État.

3°) une attestation certifiant que la fabrication du médicament concerné peut être réalisée dans le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments visés à l'annexe 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation ;

4°) le protocole ;

5°) la brochure pour le(s) investigateur(s).

## HOOFDSTUK IX

**Toelating van de minister in geval van klinische proef**

## Art. 12

§ 1. De opdrachtgever die in België een klinische proef wenst te organiseren, richt zijn verzoek per aangetekende brief aan de Minister.

§ 2. De opdrachtgever wordt geacht de volgende informatie aan zijn verzoek toe te voegen:

1°) de volledige kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het geneesmiddel, met aanduiding van de actieve bestanddelen, in gebruikelijke bewoordingen en, als een dergelijke benaming bestaat, met de gemeenschappelijke internationale benaming die aanbevolen wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie;

2°) een chemisch-farmaceutisch dossier waarvan de inhoud door de Koning vastgesteld wordt.

Indien het geneesmiddel evenwel niet in België geregistreerd is doch indien een vergunning voor een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling qua actieve bestanddelen toegekend is in een andere lidstaat van de Europese Unie of in een staat waarmee de Europese Gemeenschap passende regelingen getroffen heeft die verzekeren dat de producent van het geneesmiddel de productienormen van geneesmiddelen naleeft die minstens gelijkwaardig zijn aan de normen die door de Europese Gemeenschap vastgelegd zijn, mag het chemisch-farmaceutische dossier vervangen worden door een officiële verklaring van de minister van die staat.

3°) een attest dat verzekert dat bij de productie van het betrokken geneesmiddel de normen en de richtlijnen van productie van geneesmiddelen die opgenomen zijn in bijlage 2 van het koninklijke besluit van 6 juni 1960 met betrekking tot de productie en de verstrekking van geneesmiddelen, nageleefd worden;

4°) het protocol;

5°) het onderzoekersdossier.

## Art. 13

§ 1<sup>er</sup>. Le Ministre dispose, pour communiquer au promoteur le fait qu'il a des objections au commencement de l'essai, d'un délai de 15 jours maximum dans le cas d'un essai monocentrique de phase I et de 28 jours maximum dans les cas des autres essais. Ces délais se comptent à dater de la réception de la demande rédigée en bonne et due forme, pour autant que la redevance visée à l'article 30 ait été acquittée.

§ 2. Le Roi fixe les modalités d'une procédure accélérée, relative à une expérimentation qui n'est pas un essai de phase I, par laquelle le Ministre dispose d'un délai de 15 jours maximum pour communiquer au promoteur le fait qu'il a des objections au commencement de l'essai.

§ 3. Les délais visés au §1<sup>er</sup> peuvent être prolongés de 30 jours dans les cas d'essais impliquant des médicaments de thérapie génique et de cellulotherapie somatique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.

En outre, ce délai peut être prolongé de maximum 90 jours en cas de consultation du Conseil de Biosécurité, visé à l'article 2 de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produit en contenant.

§ 4. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai pour la cellulotherapie xéno génique.

## Art. 14

Le ministre, lors de l'examen du protocole et de la brochure pour l'investigateur, ne se prononce que sur les points en rapport avec la qualité du médicament, les autres points faisant déjà l'objet d'un avis du comité d'éthique.

## Art. 15

Le ministre tient compte, lors de l'examen du dossier, du fait qu'une autorisation a déjà été accordée pour le même essai clinique par le Ministre d'un autre État membre ou un État qui est partie à l'Accord sur l'Espace Economique Européen.

## Art. 13

§ 1. De Minister beschikt, om aan de opdrachtgever mee te delen dat hij bezwaar heeft tegen de aanvang van de proef, over een termijn van maximum 15 dagen in het geval van een monocentrische proef van fase I en over een termijn van maximum 28 dagen voor de andere proeven. Deze termijnen vangen aan bij de ontvangst van het verzoek dat aan de vormvereisten beantwoordt, op voorwaarde dat de in artikel 30 bedoelde bijdragen zijn betaald.

§ 2. De Koning bepaalt de modaliteiten met betrekking tot een versnelde procedure volgens dewelke de Minister betreffende een experiment dat niet een proef van fase I uitmaakt, over een termijn van maximum 15 dagen beschikt om aan de opdrachtgever mee te delen dat hij bezwaar heeft tegen de aanvang van de proef.

§ 3. De termijnen bedoeld in §1, kunnen met 30 dagen verlengd worden in de gevallen van proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, alsook op alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten.

Bovendien kan deze termijn nog eens met 90 dagen verlengd worden in geval van raadpleging van de Raad voor Bioveiligheid, bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

§ 4. Er bestaat geen beperking van de termijn voor xenogene celtherapie.

## Art. 14

De minister, spreekt zich ten tijde van het onderzoek van het protocol en van het onderzoekersdossier, enkel uit over de punten die verband houden met de kwaliteit van het geneesmiddel. De overige punten maken het voorwerp uit van een advies van het ethisch comité.

## Art. 15

De minister houdt, bij het onderzoek van het dossier, rekening met het feit dat reeds een toelating werd toegekend voor dezelfde klinische proef door de Minister van een andere Lidstaat of van een Lidstaat van de akkoord van de Europese Economische Ruimte.

## Art. 16

Si le ministre a fait part au promoteur d'objections motivées, celui-ci peut modifier le contenu de sa demande une seule fois en tenant compte des objections. Le délai dans lequel le ministre se prononce est suspendu à partir du moment où elle a notifié au demandeur les objections motivées.

Si le promoteur ne modifie pas sa demande dans un délai d'un mois, la demande est considérée comme rejetée.

## Art. 17

Dans le cas des essais cliniques des médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article 1<sup>er</sup>, § 1<sup>er</sup>, de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et qui sont visés dans une liste établie par le Roi, ainsi que d'autres médicaments répondant à des caractéristiques particulières tels que les médicaments dont l'(les) ingrédient(s) actif(s) est (sont) un (des) produit(s) biologique(s) d'origine humaine ou animale ou contient (contiennent) des composants biologiques d'origine humaine ou animale, ou dont la fabrication nécessite de tels composants, une autorisation écrite du ministre est nécessaire avant le commencer l'essai.

Sont également soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xéno génique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés. Aucun essai thérapeutique génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peut être conduit.

## Art. 18

L'autorisation de la conduite d'un essai clinique est délivrée sans préjudice de l'application, le cas échéant, de l'arrêté royal du 18 décembre 1998 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant.

## Art. 16

Indien de minister de opdrachtgever kennis heeft gegeven van gemotiveerde bezwaren, kan deze de inhoud van zijn vraag één maal wijzigen, rekening houdend met de bezwaren. De termijn binnen welke de minister zich uitspreekt, wordt geschorst vanaf het ogenblik waarop de overheid de gemotiveerde bezwaren aan de aanvrager heeft bekendgemaakt.

Indien de opdrachtgever zijn verzoek niet binnen de termijn van één maand wijzigt, dan wordt het verzoek geacht te zijn afgewezen.

## Art. 17

In het geval van de klinische proeven op geneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen in de zin van artikel 1, § 1 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen voorhanden is, en die vermeld worden in een lijst die door de Koning wordt opgesteld, alsmede andere geneesmiddelen met bijzondere kenmerken zoals geneesmiddelen waarvan het actieve bestanddeel/de actieve bestanddelen hetzij een biologisch product is/zijn van menselijke of dierlijke oorsprong hetzij biologische bestanddelen van menselijke of dierlijke oorsprong omvat/omvatten, of waarvan de fabricage dergelijke bestanddelen vergt, is een schriftelijke toelating van demMinister nodig alvorens de proef aan te vangen.

Klinische proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor genterapie, somatische celtherapie, met inbegrip van xenogenceltherapie, alsook alle geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten, worden eveneens onderworpen aan een vooraf gaande schriftelijke toelating alvorens deze aangevat worden. Er mogen geen proeven voor genterapie worden verricht die leiden tot modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de deelnemer.

## Art. 18

De toelating voor de uitvoering van een klinische proef wordt desgevallend afgeleverd zonder afbreuk te doen aan de toepassing van het koninklijk besluit van 18 december 1998 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of producten die er bevatten.

## CHAPITRE X

**Modifications dans la conduite d'une expérimentation**

## Art. 19

§1<sup>er</sup> Si, après le début de l'expérimentation, le promoteur souhaite apporter des modifications substantielles au protocole et qui sont de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'expérimentation, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, l'investigateur notifie les raisons et le contenu de ces modifications au(x) comité(s) d'éthique concerné(s) dans un amendement adressé par courrier recommandé et le promoteur, dans le cas d'un essai clinique, à le Ministre.

Le Roi peut établir une liste des modifications qui sont considérées comme substantielles.

§ 2 Le comité d'éthique concerné dans le cas d'une expérimentation monocentrique ou le comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique dans le cas d'une expérimentation multicentrique analyse la demande de modification conformément aux dispositions de l'article 11.

§ 3 En cas d'essai clinique, le Ministre analyse la demande de modification conformément aux dispositions de l'article 12.

§ 4 Dans le cas d'une expérimentation qui n'est pas un essai clinique, la modification du protocole ne peut être mise en œuvre en cas d'avis défavorable du comité d'éthique visé au paragraphe 2.

Dans le cas d'un essai clinique, en cas d'avis favorable du comité d'éthique et si le Ministre n'a pas formulé d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'expérimentation en suivant le protocole modifié.

Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification.

## Art. 20

§1<sup>er</sup> Sans préjudice de l'application des dispositions de l'article 19, le promoteur ainsi que l'investigateur pren-

## HOOFDSTUK X

**Wijzigingen in de uitvoering van een experiment**

## Art. 19

§1 Wanneer de opdrachtgever na het begin van het experiment aan het protocol substantiële wijzigingen wil aanbrengen die een effect kunnen hebben op de veiligheid van de deelnemers of kunnen leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van het experiment onderbouwen, of indien deze wijzigingen anderszins significant zijn, meldt de onderzoeker de redenen en de inhoud van deze wijzigingen aan het (de) betrokken ethisch(e) comité(s) in een per aangetekende brief verstuurd amendement, en meldt de opdrachtgever ze aan de Minister ingeval van een klinische proef.

De Koning kan een lijst van wijzigingen opstellen die als substantieel worden beschouwd.

§ 2. In het geval van een monocentrisch experiment analyseert het betrokken ethisch comité deze aanvraag tot wijziging in overeenstemming met de bepalingen van artikel 11; in het geval van een multicentrisch experiment is dat het comité dat bevoegd is om het enkel advies uit te brengen.

§ 3 In geval van klinische proeven onderzoekt de Minister het wijzigingsvoorstel overeenkomstig de bepalingen van artikel 12.

§ 4. In geval van een experiment dat geen klinische proef is, mag het protocol niet worden gewijzigd bij ongunstig advies van het ethisch comité bedoeld in paragraaf 2.

In geval van een klinische proef zet de opdrachtgever, bij gunstig advies van het ethisch comité en wanneer de Minister geen gemotiveerd bezwaar heeft gemaakt tegen deze substantiële wijzigingen, zijn experiment voort overeenkomstig het gewijzigde protocol.

In het tegengestelde geval houdt de opdrachtgever rekening met de bezwaren en past hij de geplande wijziging van het protocol aan die bezwaren aan, of trekt zijn wijzigingsvoorstel in.

## Art. 20

§1 Onverminderd de toepassing van de bepalingen van artikel 19 treffen de opdrachtgever en de onderzoeker

nent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat en toutes circonstances, notamment en cas de survenue de tout fait nouveau concernant le déroulement de l'expérimentation lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants à l'expérimentation.

§ 2 Le promoteur informe sans délai le ou les comité(s) d'éthique et, dans le cas d'un essai clinique, le Ministre, de ces faits nouveaux et des mesures prises en application de ce même § 1<sup>er</sup>.

## CHAPITRE XI

### Fin d'une expérimentation

#### Art. 21

§ 1<sup>er</sup>. Le promoteur avise le comité d'éthique compétent en cas d'expérimentation monocentrique et le comité d'éthique habilité à remettre l'avis unique en cas d'expérimentation multicentrique de la fin de l'expérimentation dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'expérimentation.

Si l'expérimentation est un essai clinique, le promoteur en avise également et dans le même délai le Ministre.

§ 2. Le délai de 90 jours est ramené à 15 jours lorsque l'arrêt de l'expérimentation doit être anticipé et les notifications exposent clairement les raisons qui motivent l'anticipation de l'arrêt.

§ 3. Le Roi peut établir les modalités de communication de la fin de l'expérimentation.

## CHAPITRE XII

### Suspension ou interdiction de l'expérimentation et infractions

#### Art. 22

§ 1<sup>er</sup>. Si le comité d'éthique a des raisons objectives de considérer que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 10 ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimenta-

ker de gepaste dringende veiligheidsmaatregelen om de deelnemers in alle omstandigheden tegen onmiddellijk gevaar te beschermen, met name in geval van enig nieuw feit in het verloop van het experiment wanneer dit nieuwe feit de veiligheid van de deelnemers aan het experiment in het gedrang zou kunnen brengen.

§ 2 De opdrachtgever brengt onverwijld het ethisch comité of de ethische comités en in geval van een klinische proef, de Minister op de hoogte van deze nieuwe feiten en van de maatregelen genomen in toepassing van § 1.

## HOOFDSTUK XI

### Einde van het experiment

#### Art. 21

§ 1. De opdrachtgever informeert het bevoegde ethisch comité ingeval van monocentrisch experiment en het ethisch comité dat bevoegd is voor het enkel advies in geval van een multicentrisch experiment, over het einde van de experiment en dit binnen een termijn van 90 dagen na het einde van het experiment.

Wanneer het experiment een klinische proef betreft, brengt de opdrachtgever binnen dezelfde termijn eveneens de Minister op de hoogte.

§ 2. De termijn van 90 dagen wordt tot 15 dagen verminderd wanneer de het experiment vroegtijdig moet worden stopgezet. De kennisgeving moet duidelijk de redenen voor de voortijdige stopzetting uiteenzetten.

§ 3. De Koning kan de nadere regels inzake de de communicatie over het einde van het experiment bepalen.

## HOOFDSTUK XII

### Opschorting of verbod van het experiment en overtredingen

#### Art. 22

§ 1. Wanneer het ethisch comité objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de voorwaarden voor een gunstig advies met betrekking tot de uitvoering van een experiment bedoeld in artikel 10, niet langer vervuld zijn of wanneer het comité over informatie beschikt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of de weten-



tion, il en informe le promoteur et l'investigateur, qui disposent d'un délai d'une semaine pour remettre leur avis.

En cas de risque imminent, le délai d'une semaine peut être réduit.

§ 2. Si après réception des avis visés au §1<sup>er</sup> ou en l'absence de remise de ceux-ci dans les délais indiqués, le comité d'éthique considère toujours que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'un expérimentation visée à l'article 10 ne sont plus réunies ou qu'il y a des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en avertit le Ministre qui peut suspendre ou interdire l'expérimentation en question. Cette suspension ou interdiction prend effet dès sa notification au promoteur.

Si le Ministre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande valable d'autorisation pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 11 ne sont plus réunies ou si elle détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, elle suit la même procédure.

Dans ces cas, le Ministre informe immédiatement les autres autorités compétentes des États membres, le comité d'éthique agréé concerné, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ainsi que la Commission européenne de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui justifient sa décision.

#### Art. 23

§1<sup>er</sup> S'il existe des raisons objectives de considérer que le promoteur, l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'expérimentation ne répond plus aux obligations qui lui incombent, le Ministre, de sa propre initiative ou sur proposition du comité d'éthique, l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action qu'il doit mettre en oeuvre pour remédier à cet état de fait.

§ 2. Le Ministre informe immédiatement les autres autorités compétentes des États membres et la Commission de ce plan.

schappelijke basis van het experiment, informeert het comité de opdrachtgever en de onderzoeker, die een week tijd hebben om hun advies mede te delen.

Bij imminent gevaar kan de termijn van een week ingekort worden.

§ 2. Wanneer het ethisch comité na ontvangst van het in §1 bedoelde advies of bij gebrek aan dergelijk advies binnen de gestelde termijn nog steeds van oordeel is dat de voorwaarden voor een gunstig advies om een in artikel 10 bedoeld experiment uit te voeren, niet meer vervuld zijn of wanneer er twijfel bestaat over de veiligheid of de wetenschappelijke basis van het experiment, brengt het comité de Minister op de hoogte die het betrokken experiment kan schorsen of verbieden. Deze schorsing of dit verbod is van kracht zodra het aan de opdrachtgever ter kennis is gebracht.

Wanneer de Minister objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de voorwaarden van de geldige aanvraag tot vergunning voor de uitvoering van een in artikel 11 bedoeld experiment niet meer vervuld zijn of wanneer deze over informatie beschikt die twijfel doet rijzen over de veiligheid of de wetenschappelijke basis van het experiment, volgt deze dezelfde procedure.

In deze gevallen informeert de Minister onmiddellijk de andere bevoegde overheden van de lidstaten, het betrokken erkende ethisch comité, het Europees Agentschap voor de evaluatie van geneesmiddelen evenals de Europese Commissie over haar beslissing tot opschorting of verbod en de redenen voor deze beslissing.

#### Art. 23

§1. Wanneer er objectieve redenen bestaan om aan te nemen dat de opdrachtgever, de onderzoeker of enige andere bij het experiment betrokken persoon de hem opgelegde verplichtingen niet langer nakomt, brengt de Minister op eigen initiatief of op voorstel van het ethisch comité de betrokkene onmiddellijk op de hoogte en geeft hij hem te kennen welke gedragslijn hij moet volgen om deze situatie te corrigeren.

§ 2. De Minister informeert onmiddellijk de andere bevoegde overheden van de lidstaten en de Commissie over deze gedragslijn.

## CHAPITRE XIII

**Fabrication, importation et distribution des médicaments expérimentaux**

## Art. 24

§ 1<sup>er</sup> La fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux sont soumises à la possession d'une autorisation. Une autorisation de fabrication de médicaments n'est cependant pas requise s'il s'agit d'une préparation magistrale.

En vue d'obtenir cette autorisation, le demandeur, de même qu'ultérieurement le titulaire, devront satisfaire à des exigences de bonnes pratiques de fabrication de médicaments au moins équivalentes à celles qui sont définies à l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.

§ 2 Le titulaire de l'autorisation visée au paragraphe 1<sup>er</sup> dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées au paragraphe 3 du présent article, répondant aux conditions prévues à l'article 12 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné.

§ 3 La personne qualifiée visée à l'article 15 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, sans préjudice de ses relations avec le fabricant ou l'importateur, a la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 14 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, de veiller:

a) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués en Belgique, que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, au dossier de spécification du produit et à l'information notifiée conformément à l'article 12;

b) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et contrôlé selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prévues par l'annexe II de l'arrêté royal du 6 juin 1960 susmentionné, conformément au dossier de spécification du produit et que chaque lot de fabrication a été contrôlé conformément à l'information notifiée conformément à l'article 12;

## HOOFDSTUK XIII

**Fabricage, invoer en distributie van geneesmiddelen voor onderzoek**

## Art. 24

§ 1. De fabricage en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek vereist het bezit van een vergunning. Een vergunning voor de fabricage van geneesmiddelen is echter niet vereist wanneer het een magistrale bereiding betreft.

Om deze vergunning te verkrijgen moeten de aanvrager, evenals later de houder, voldoen aan de regels van de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen die tenminste vergelijkbaar zijn met die van bijlage II van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en van de terhandstelling van geneesmiddelen.

§ 2 De houder van de in paragraaf 1 bedoelde vergunning beschikt permanent en continu over minstens één bevoegde persoon die ondermeer verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de verplichtingen gespecificeerd in paragraaf 3 van dit artikel en die voldoet aan de bepalingen van artikel 12 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960.

§ 3 De in artikel 15 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 bedoelde bevoegde persoon is in het kader van de in artikel 14 van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 bedoelde procedures - onverminderd zijn relaties met de fabrikant of invoerder - verantwoordelijk om ervoor te zorgen dat:

a) in het geval van in België geproduceerde geneesmiddelen voor onderzoek moet iedere partij geneesmiddelen gefabriceerd en gecontroleerd worden overeenkomstig de vereisten van bijlage II van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 dat de principes en richtsnoeren van de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor menselijk gebruik vastlegt, overeenkomstig het specificatiedossier van het product evenals de volgens artikel 12 meegedeelde informatie ;

b) in het geval van in een derde land gefabriceerde geneesmiddelen voor onderzoek moet elk partij geneesmiddelen gefabriceerd en gecontroleerd worden overeenkomstig regels van de goede fabricagepraktijken die minstens gelijkwaardig zijn aan de regels bepaald in bijlage II van voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960, overeenkomstig het specificatiedossier van het product, en moet elke partij geneesmiddelen gecontroleerd worden overeenkomstig de in overeenstemming met artikel 12 meegedeelde informatie;

c) dans le cas d'un médicament expérimental qui est un médicament de comparaison en provenance de pays tiers et ayant une autorisation de mise sur le marché, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles précitées ne peut être obtenue, que chaque lot de fabrication a fait l'objet de toutes les analyses, essais ou vérifications pertinents et nécessaires pour confirmer sa qualité conformément à l'information notifiée conformément à l'article 12.

Le Roi peut déterminer des indications détaillées concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots dans la Communauté et la manière dont elles sont élaborées.

Si les points a), b) ou c) sont respectés, les médicaments expérimentaux sont dispensés des contrôles ultérieurs lorsqu'ils sont importés, accompagnés des certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée.

§ 4. Dans tous les cas, la personne qualifiée doit atester dans un registre ou un document équivalent que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article. Ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition du Ministre pendant une période de dix ans.

§ 5. La distribution des médicaments expérimentaux est soumise à l'autorisation visée à l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour la distribution en gros des médicaments.

§ 6. Sans préjudice de l'application des dispositions de l'article 23, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat en toutes circonstances, notamment en cas de survenue de tout fait nouveau concernant le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai.

c) in het geval van een geneesmiddel voor onderzoek afkomstig uit een derde land dat dient ter vergelijking, waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen voorhanden is, moeten - wanneer de documentatie die bewijst dat elke partij geneesmiddelen werd gefabriceerd volgens regels van de goede fabricagepraktijken die minstens gelijkwaardig zijn aan voornoemde regels niet kan worden verkregen - op elke partij alle pertinente en noodzakelijke analyses, proeven en controles worden verricht om de kwaliteit te bevestigen conform de in overeenstemming met artikel 12 meegedeelde informatie.

De Koning kan gedetailleerde gegevens vaststellen betreffende de elementen die moeten meewegen bij de evaluatie van de producten met het oog op de vrijgeving van de partijen binnen de Gemeenschap en de manier waarop ze zijn uitgewerkt.

Is aan de punten a), b), of c), voldaan, dan zijn de geneesmiddelen voor onderzoek vrijgesteld van verdere controles wanneer zij worden ingevoerd met een door de bevoegde persoon ondertekend certificaat van vrijgifte van de partij.

§ 4. In alle gevallen verklaart de bevoegde persoon in een register of een gelijkwaardig document dat iedere fabricagepartij voldoet aan de bepalingen van dit artikel. Bedoeld register of gelijkwaardig document wordt bij iedere verrichting bijgesteld en is toegankelijk voor de Minister gedurende een periode van tien jaar.

§ 5. De distributie van geneesmiddelen voor onderzoek is onderworpen aan de vergunning bedoeld in artikel 2 van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot van geneesmiddelen en hun terhandstelling voor de distributie in het groot van geneesmiddelen.

§ 6. Onverminderd de toepassing van de bepalingen van artikel 23 treffen de opdrachtgever evenals de onderzoeker de gepaste dringende veiligheidsmaatregelen om in alle omstandigheden de deelnemers tegen imminent gevaar te beschermen, met name in geval van elk nieuw feit in de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek wanneer dit nieuw feit de veiligheid van de deelnemers aan de proef in het gedrang zou kunnen brengen.

## CHAPITRE XIII

**Etiquetage des médicaments expérimentaux**

## Art. 25

Le Roi fixe les renseignements qui doivent figurer, au moins dans les trois langues nationales, sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur des médicaments expérimentaux, sur le conditionnement primaire.

Il fixe également les dispositions appropriées sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux destinés à des essais cliniques ayant les caractéristiques suivantes:

1° la conception de l'essai ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particuliers,

2° l'essai est conduit avec des médicaments bénéficiant, dans les États membres concernés par l'étude, d'une autorisation de mise sur le marché et fabriqués ou importés conformément aux dispositions de l'arrêté royal précité du 6 juin 1960 ;

3° les patients participant à l'essai présentent les mêmes caractéristiques que ceux qui sont couverts par l'indication mentionnée dans l'autorisation précitée.

## CHAPITRE XIV

**Vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux**

## Art. 26

§1<sup>er</sup>. Le Roi désigne des inspecteurs en vue de vérifier le respect des dispositions relatives à la présente loi, aux bonnes pratiques cliniques comme fixées par le Roi et aux bonnes pratiques de fabrication. A cet effet, ils sont en particulier chargés de procéder à l'inspection des lieux concernés par la conduite d'un essai clinique, en particulier: le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur.

## HOOFDSTUK XIII

**Etikettering**

## Art. 25

De Koning bepaalt de informatie die op de buitenverpakking of, bij ontbreken daarvan, op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor onderzoek moet worden vermeld in tenminste de drie landstalen.

Hij bepaalt eveneens de aangepaste bepalingen met betrekking tot het etiketteren van geneesmiddelen voor onderzoek die bestemd zijn voor klinische proeven :

1° waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt;

2° die worden uitgevoerd met geneesmiddelen waarvoor in de bij het onderzoek betrokken lidstaten een vergunning voor het in de handel brengen bestaat en gefabriceerd of ingevoerd conform het voornoemd koninklijk besluit van 6 juni 1960 ;

3° waarbij de deelnemende patiënten dezelfde kenmerken vertonen als patiënten voor wie de indicatie geldt die in de hierboven bedoelde vergunning is aangegeven.

## HOOFDSTUK XIV

**Toetsing van de overeenstemming met de goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor onderzoek**

## Art. 26

§ 1. De Koning duidt inspecteurs aan die moeten nagaan of de bepalingen betreffende de onderhavige wet alsmede de door de Koning bepaalde goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken worden nageleefd. Te dien einde worden deze inspecteurs belast meer bepaald met de inspectie van de voor de uitvoering van een klinische proef relevante plaatsen, met name: de locatie of locaties waar de klinische proef wordt uitgevoerd, de locatie waar het geneesmiddel voor onderzoek wordt vervaardigd, de voor de klinische proef gebruikte analyselaboratoria en/of de gebouwen van de opdrachtgever.

Les inspections sont diligentées par le Ministre, qui en informe l'Agence européenne; elles sont effectuées au nom de l'Union européenne et leurs résultats sont reconnus par tous les autres États membres. La coordination de ces inspections est assurée par l'Agence européenne, dans le cadre des ses compétences prévues au Règlement (CEE) n° 2309/93 susmentionné. Un État membre peut à ce sujet demander assistance à un autre État membre.

§ 2. A la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi. Ce rapport doit être tenu à la disposition du promoteur tout en sauvegardant les aspects confidentiels. Il peut être mis à la disposition des autres États membres, du comité d'éthique concerné ainsi que de l'Agence européenne sur demande motivée.

§ 3. La Commission européenne peut, sur demande de l'Agence européenne, dans le cadre de ses compétences prévues au règlement (CEE) n° 2309/93, ou d'un État membre concerné, et après consultation des États membres concernés, demander une nouvelle inspection si la vérification de la conformité avec la présente loi fait apparaître des différences d'un État membre à l'autre.

§ 4. Sous réserve des accords qui ont pu être passés entre la Communauté européenne et des pays tiers, la Commission, sur demande motivée d'un État membre ou de sa propre initiative, ou un État membre, peuvent proposer une inspection sur le site d'essai et/ou dans les locaux du promoteur et/ou chez le fabricant établis dans un pays tiers. Cette inspection est effectuée par des inspecteurs dûment qualifiés de la Communauté européenne.

§ 5. Les lignes directrices détaillées concernant la documentation se rapportant à l'essai clinique, qui constitue le dossier permanent de l'essai, les méthodes d'archivage, la qualification des inspecteurs et les procédures d'inspections destinées à vérifier la conformité de l'essai clinique en question avec la présente loi sont fixées par le Roi.

## CHAPITRE XV

### Notification des événements indésirables

#### Art. 27

§ 1<sup>er</sup>. L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans

De Minister waakt over de uitvoering van de inspecties en stelt het Europees Bureau ervan op de hoogte; de inspecties worden verricht namens de Gemeenschap en de resultaten ervan worden door alle andere lidstaten erkend. In het kader van zijn bevoegdheden krachtens hoger genoemde Verordening (EG) nr. 2309/93 verzorgt het Europees Bureau de coördinatie van de inspecties. Een lidstaat kan hierbij een andere lidstaat om bijstand verzoeken.

§ 2. In aansluiting op een inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld. Dit verslag moet ter beschikking van de opdrachtgever worden gehouden, met inachtneming van de bescherming van vertrouwelijke gegevens. Op een met redenen omkleed verzoek, kan het verslag aan de andere lidstaten, de betreffende ethische commissie en aan het Europees Bureau ter beschikking worden gesteld.

§ 3. De Europese Commissie kan, op verzoek van het Europees Bureau, overeenkomstig zijn bevoegdheden krachtens Verordening (EG) nr. 2309/93, of van een betrokken lidstaat, en na de betrokken lidstaten te hebben geraadpleegd, om een nieuwe inspectie verzoeken, indien de toetsing van de overeenstemming met deze wet verschillen tussen de lidstaten aan het licht brengt.

§ 4. Met inachtneming van eventuele regelingen tussen de Europese Gemeenschap en derde landen kan de Commissie - op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat of op eigen initiatief - of een lidstaat, voorstellen dat in de locatie van de proef en/of de gebouwen van de opdrachtgever en/of de fabrikant in een derde land aan een inspectie wordt onderworpen. Deze inspectie wordt door gekwalificeerde inspecteurs uit de Gemeenschap uitgevoerd.

§ 5. De gedetailleerde richtsnoeren betreffende de documentatie in verband met de klinische proef, die het permanente dossier van de proef vormt, de archiveringsmethoden, de kwalificatie van de inspecteurs en de inspectieprocedures voor de toetsing van de overeenstemming van de klinische proef met deze wet, worden door de Koning vastgesteld.

## HOOFDSTUK XV

### Rapportering van ongewenste voorvallen

#### Art. 27

§ 1. De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever, behalve wanneer het ernstige ongewenste voorvallen



la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.

§ 2. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

§ 3. En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique agréé tous les renseignements complémentaires demandés.

§ 4. Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis au Ministre à sa demande si l'essai clinique est conduit en Belgique.

## CHAPITRE XVI

### Notification des effets indésirables graves

#### Art. 28

§ 1<sup>er</sup>. a) Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible à le Ministre et aux autorités compétentes de tous les États membres concernés en cas d'essai clinique, ainsi qu'au comité d'éthique compétent, en tout état de cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

b) Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées à le Ministre et aux autorités compétentes concernées en cas d'essai clinique, ainsi qu'au comité d'éthique concerné le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.

betreft waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten. In het eerste rapport en in de latere rapporten worden de deelnemers aangeduid met een codenummer.

§ 2. Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijnen aan de opdrachtgever gerapporteerd.

§ 3. Over gerapporteerde sterfgevallen, verstrekt de onderzoeker aan de opdrachtgever en aan de erkende ethische commissie alle gevraagde aanvullende informatie.

§ 4. De opdrachtgever houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door de onderzoeker of onderzoekers worden gerapporteerd. Deze registers worden op zijn verzoek aan de Minister overgedragen wanneer de klinische proef in België wordt verricht.

## HOOFDSTUK XVI

### Rapportage van ernstige bijwerkingen

#### Art. 28

§ 1.a) De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen die tot de dood van een deelnemer hebben geleid of kunnen leiden, wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de bevoegde instantie en aan de bevoegde overheden van alle betrokken lidstaten in geval van klinische proef, alsmede aan het bevoegde ethisch comité, in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de opdrachtgever van het geval kennis heeft gekregen, en dat relevante informatie over de nasleep daarvan vervolgens binnen nog eens 8 dagen wordt meegedeeld.

b) Alle vermoedens van andere onverwachte ernstige bijwerkingen worden zo spoedig mogelijk aan de Minister en aan de betrokken bevoegde overheden in geval van klinische proef, evenals aan het betrokken ethisch comité gerapporteerd, doch uiterlijk binnen 15 dagen nadat de opdrachtgever hiervan voor het eerst op de hoogte is gesteld.

c) Le Ministre enregistre toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus qui ont été portées à sa connaissance.

d) Le promoteur informe également les autres investigateurs.

§ 2. Une fois par an pendant toute la durée de l'expérimentation, le promoteur fournit à le Ministre et au comité d'éthique en Belgique ainsi qu'à ceux des États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit en cas d'essai clinique multicentrique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.

§ 3. Le Ministre introduit toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance immédiatement dans une banque européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence européenne et à la Commission.

L'information notifiée par le promoteur est mise à la disposition des autorités compétentes des États membres par l'Agence européenne.

## CHAPITRE XVII

### Responsabilité et assurances

#### Art. 29

§1<sup>er</sup>. Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé par l'expérimentation au participant et/ou ses ayants droit ; toute stipulation contractuelle visant à restreindre cette responsabilité est nulle.

§ 2. Le promoteur doit préalablement à l'expérimentation contracter une assurance couvrant cette responsabilité ainsi que celle de tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant, le promoteur et le participant.

A cette fin, le promoteur ou un représentant légal du promoteur doit être établi dans l'Union européenne.

c) De Minister registreert alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen waarvan hij in kennis is gesteld.

d) De opdrachtgever brengt ook de andere onderzoekers op de hoogte.

§ 2. Eén maal per jaar, tijdens de volledige duur van het experiment, verstrekt de opdrachtgever aan de Minister en aan het ethisch comité in België alsmede aan die van de lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef wordt uitgevoerd in geval van multicentrische klinische proef een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen die zich in die periode hebben voorgedaan evenals een rapport betreffende de veiligheid van de deelnemers.

§ 3. De Minister zorgt ervoor, dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij in kennis is gesteld, onmiddellijk worden opgeslagen in een Europese databank die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde overheden van de lidstaten, voor het Europees Bureau en voor de Commissie.

Het Europees Bureau stelt de door de opdrachtgever gerapporteerde informatie ter beschikking van de bevoegde instanties van de lidstaten.

## HOOFSTUK XVII

### Aansprakelijkheid en verzekering

#### Art. 29

§ 1. De opdrachtgever is, zelfs foutloos, aansprakelijk voor de schade die de deelnemer en/of zijn rechthebbenden opliepen bij de proeven; iedere contractuele bepaling tot beperking van deze aansprakelijkheid is nietig.

§ 2. Alvorens het experiment aan te vatten, sluit de opdrachtgever een verzekering af die deze aansprakelijkheid dekt, evenals deze van iedere bij de proef tussenkomende persoon, ongeacht het soort banden dat er bestaat tussen de interveniënt, de opdrachtgever en de deelnemer.

Te dien einde moet de opdrachtgever of een wettelijke vertegenwoordiger van de opdrachtgever in de Europese Unie gevestigd zijn.

§3 En cas d'essai clinique, les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur.

## CHAPITRE XVIII

### Dispositions financières

#### Art. 30

§1<sup>er</sup>. La demande d'avis favorable auprès du comité d'éthique et la demande d'autorisation auprès du Ministre ne sont recevables que si les preuves du paiement des redevances, fixées par le Roi, y sont respectivement jointes, à l'exception des dispositions de l'article 31, §5.

§ 2. L'introduction d'un dossier auprès de l'autorité compétente, au sens des articles 12 ou 19 de la présente loi, rend le promoteur redevable d'une redevance à ladite autorité;

Cette redevance est versée à l'INAMI, au profit du budget des frais d'administration;

25% des sommes visées au alinéa 1<sup>er</sup> sont destinés au Service Public Fédéral Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, pour le financement des missions qui résultent de la présente loi.

75% des sommes visées au alinéa 1<sup>er</sup> sont destinés à financer, selon les modalités fixées par le Roi, les comités d'éthique pour les missions qui résultent de la présente loi.

Un compte de trésorerie de type B est ouvert au sein du Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, à destination de la Direction générale des Médicaments

§ 3. Le promoteur introduisant un dossier, au sens de l'article 11 §2 de la présente loi, est redevable d'une rétribution payable directement au comité d'éthique.

Le promoteur introduisant un dossier, au sens de l'article 11 §7, est redevable d'une rétribution payable directement au comité d'éthique habilité à émettre l'avis unique et d'une rétribution payable directement à cha-

§ 3 Bij een klinische proef worden de geneesmiddelen voor onderzoek en, in voorkomend geval, de hulpmiddelen om ze toe te dienen, door de opdrachtgever gratis ter beschikking gesteld.

## HOOFDSTUK XVIII

### Financiële bepalingen

#### Art. 30

§ 1. Het verzoek om een gunstig advies bij het ethisch comité evenals het verzoek om toelating bij de Minister, zijn slechts ontvankelijk voor zover het bewijs van betaling van de bijdragen, zoals bepaald door de Koning hierbij is gevoegd, met uitzondering van de bepalingen van artikel 31, §5.

§ 2. Het indienen van een dossier bij de Minister, in de zin van de artikelen 12 of 19 van de huidige wet, verplicht de opdrachtgever tot het betalen van een bijdrage aan die overheid.

Deze bijdrage wordt aan het RIZIV gestort, ten voordele van het budget van de administratiekosten;

Van het in het eerste lid bedoelde bedrag wordt 25% overgemaakt aan de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, en dit voor de financiering van de opdrachten toegekend bij deze wet.

Van het in het eerste lid bedoelde bedrag zijn 75 % bestemd voor de ethische comités tot financiering van de in deze wet bedoelde opdrachten, overeenkomstig de regels die door de Koning worden bepaald.

Bij de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu wordt ten voordele van het Directoraat generaal Geneesmiddelen een orderekening van de thesaurie type B geopend waarop het gedeelte van de bedragen, bedoeld in het tweede lid worden gestort wordt en toegekend aan het Directoraat generaal Geneesmiddelen.

§ 3. Het indienen van een dossier, in de zin van de artikel 11 §2 van deze wet, verplicht de opdrachtgever tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité.

Het indienen van een dossier, in de zin van artikel 11 §7 van de huidige wet, verplicht de opdrachtgever tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité bevoegd om het enkel advies uit

que comité d'éthique non habilité à remettre l'avis unique mais appelé à se prononcer sur les points 4°, 6° et 7° du §4 de l'article 11.

Le promoteur introduisant un dossier conformément à l'article 19, §2 est redevable, selon qu'il s'agit d'une expérimentation monocentrique ou multicentrique, d'une rétribution payable directement au comité d'éthique ou d'une rétribution payable directement au comité d'éthique habilité à émettre l'avis unique et d'une rétribution payable directement à chaque comité d'éthique non habilité à remettre l'avis unique mais appelé à se prononcer sur les points 4°, 6° et 7° du §4 de l'article 11.

§ 4. Le Roi fixe le montant et les modalités du paiement des redevances et rétributions visées au présent article.

§ 5. Chaque comité d'éthique est tenu de remettre annuellement au Comité consultatif de bioéthique et à le Ministre un rapport contenant la liste des demandes d'avis qui lui ont été soumises en vertu de la présente loi ainsi qu'une liste des réponses motivées qui ont été fournies à ces demandes. Le Roi peut établir la forme de ce rapport.

## CHAPITRE XIX

### Dispositions particulières pour l'expérimentation non commerciale

#### Art. 31

§1<sup>er</sup>. Le Roi peut, après avis du Comité consultatif de Bioéthique, agréer les institutions sans but lucratif dont l'objet social est principalement la recherche qui en font la demande, afin que tout ou partie des expérimentations qu'elles mènent puissent être reconnues comme expérimentation non-commerciale, pour autant qu'elles répondent aux conditions visées à l'article 2, 15°, b et c.

§ 2. Dans le cas où l'essai est un essai non-commercial et qu'elle porte sur un médicament déjà enregistré, le promoteur est dispensé de l'application de l'article 12, §2, 2°.

Le promoteur bénéficie en outre dans ce cas d'une dérogation à l'article 29, §3 de la loi s'il peut démontrer à

te brengen, en van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan elk ethisch comité niet bevoegd om het enkel advies te brengen, maar waarop beroep gedaan wordt met betrekking tot de punten 4°, 6° en 7° van §4 van artikel 11.

Het indienen van een dossier, conform artikel 19 §2 van de huidige wet, verplicht de opdrachtgever, afhankelijk van het feit of het om een monocentrisch of multicentrisch experiment gaat, tot het betalen van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan het ethisch comité bevoegd om het enkel advies uit te brengen, en van een retributie rechtstreeks betaalbaar aan elk ethisch comité niet bevoegd om het enkel advies te brengen, maar waarop beroep gedaan wordt met betrekking tot de punten 4°, 6° en 7° van §4 van artikel 11.

§ 4. De Koning bepaalt het bedrag en de modaliteiten van betaling van de bijdrages en retributies voorzien in het huidige artikel.

§ 5. Elk ethisch comité is ertoe gehouden jaarlijks een rapport over te maken aan het Raadgevend Comité voor bio-ethiek en aan de Minister. Dit verslag bevat een lijst van de adviesaanvragen die aan het ethisch comité in uitvoering van deze wet werden overgemaakt, evenals een lijst van de gemotiveerde antwoorden die op de adviesaanvragen werden gegeven. De Koning kan de vorm van dit rapport vaststellen.

## HOOFDSTUK XIX

### Bijzondere bepalingen voor niet commerciële experimenten

#### Art. 31

§ 1. De Koning kan, na advies van het Raadgevend comité voor Bio-ethiek, instellingen zonder winstoogmerk, die daartoe een verzoek hebben ingediend, erkennen wier maatschappelijk doel hoofdzakelijk gericht is op onderzoek, opdat alle of een deel van de experimenten die deze verrichten zouden erkend worden als niet-commerciële experimenten voor zover deze voldoen aan de voorwaarden als bedoeld in artikel 2, 15°, b en c.

§ 2. Bij een proef die geen commerciële proef is en indien ze betrekking heeft op een reeds geregistreerd geneesmiddel, is de opdrachtgever niet onderworpen aan de toepassing van artikel 12 § 2, 2.

De opdrachtgever geniet bovendien in dit geval van een uitzondering op artikel 29, § 3 van de wet wanneer

tout moment, s'agissant d'un essai réalisé avec un médicament enregistré, que ce médicament aurait été prescrit de toutes façons par le médecin traitant si le patient n'avait pas été inclus dans l'essai. Le promoteur qui utilise cette faculté le communique à l'INAMI.

§ 3. Dans le cas où l'essai clinique est un essai non-commercial, le Roi peut, par arrêté délibéré en Conseil des Ministres, dispenser totalement ou partiellement l'expérimentation des exigences visées à l'article 25.

§ 4. Dans le cadre de la recherche clinique non-commerciale, le pharmacien hospitalier peut, par dérogation aux dispositions de l'arrêté royal du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins, préparer des formules magistrales et délivrer pour un autre pharmacien hospitalier, à condition qu'il existe une convention entre les différents hôpitaux stipulant les droits et obligations respectives.

§ 5. Dans le cas où l'expérimentation est une expérimentation non-commerciale, le promoteur est dispensé du paiement de la redevance visée à l'article 30.

## CHAPITRE XX

### Dispositions générales

#### Art. 32

§ 1<sup>er</sup>. Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales de phase I.

Pour chaque expérimentation de phase I, le protocole soumis au comité d'éthique détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche de phase I. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

Pour les autres expérimentations que les expérimentations de phase I, l'inclusion simultanée d'un même participant dans plus d'un protocole n'est possible qu'après un avis spécifique du comité d'éthique compétent pour le second protocole.

§ 2. Aux fins décrites au §1, il est créé un fichier fédéral de recensement des volontaires sains qui se prêtent à des expérimentations humaines.

hij op elk moment kan aantonen, inzake een proef met een geregistreerd geneesmiddel, dat het geneesmiddel in elk geval zou zijn voorgeschreven geweest door de behandelend arts als de patiënt niet in de proef was geïnccludeerd. De opdrachtgever die van deze mogelijkheid gebruik maakt, deelt dit mee aan het RIZIV.

§ 3. Bij een proef die geen commerciële proef is, kan de Koning bij in Ministerraad overlegd besluit, de proef geheel of gedeeltelijk vrijstellen van de eisen bedoeld in artikel 25.

§ 4. In het kader van klinische niet-commerciële onderzoek, mag de ziekenhuisapotheker, in afwijking van de bepalingen van het koninklijk besluit van 19 oktober 1978, houdende regelen betreffende officina's en de geneesmiddelendepots in de verzorgingsinstellingen, geneesmiddelen volgens recept bereiden en afleveren aan een andere ziekenhuisapotheker, op voorwaarde dat er tussen de verschillende ziekenhuizen een overeenkomst wordt afgesloten waarin de respectieve rechten en plichten worden vastgelegd.

§ 5. In geval het experiment een niet-commerciële experiment betreft, is de opdrachtgever vrijgesteld van de betaling bedoeld in artikel 30.

## HOOFDSTUK XX

### Algemene bepalingen

#### Art. 32

§ 1. Niemand mag zich tegelijkertijd lenen tot verschillende biomedische onderzoeken van fase I.

Voor ieder experiment van fase I, bepaalt het aan het ethisch comité voorgelegde protocol een uitsluitingsperiode, waarin de betrokken persoon die zich hiertoe leent, aan geen andere proef van fase I mag lenen. De duur van deze periode verschilt naargelang van de aard van het onderzoek.

Voor de overige experimenten dan deze van fase I, is de betrokkenheid van eenzelfde deelnemer in meer dan één protocol slechts mogelijk na een specifiek advies van het ethisch comité dat bevoegd is voor het tweede protocol.

§ 2. Voor de doeleinden beschreven in §1 wordt een federale databank gecreëerd waarin gezonde vrijwilligers die zich aanbieden voor experimenten op de menselijke persoon worden opgenomen.



Le Roi organise les modalités d'application de l'alinéa précédent.

§ 3. Le Ministre met à la disposition de l'Agence européenne, de la Commission européenne et des autres États membres une base de données contenant les données relatives à toutes les demandes d'essais cliniques qui lui ont été faites, en ce compris les demandes de modification, l'avis du comité d'éthique, la déclaration de fin de l'essai clinique et la mention des inspections réalisées en application de l'article 26.

A la demande justifiée d'un État membre, de l'Agence européenne ou de la Commission européenne, le Ministre leur fournit tout renseignement complémentaire autre que ceux fournis en application de l'alinéa précédent.

#### Art. 33

§ 1<sup>er</sup>. Sans préjudice de l'application des peines prévues par d'autres lois et, le cas échéant de l'application de sanctions disciplinaires, est puni d'une peine d'emprisonnement d'un mois à deux ans et d'une amende de 500 EUR à 250 000 EUR celui qui contrevient aux articles 5 à 9 ou de l'une de ces peines seulement.

Si la violation des articles précités a causé soit une maladie paraissant incurable, soit une incapacité permanente physique ou psychique, soit la perte complète de l'usage d'un organe, la peine sera de 3 mois à 3 ans et l'amende de 1000 EUR à 500 000 EUR.

§ 2. Les dispositions du livre Ier du Code pénal, y compris le chapitre VII et l'article 85 de ce code, sont d'application aux infractions prévues par la présente loi.

§ 3. Les personnes physiques et morales sont civilement responsables des amendes et frais résultant des condamnations prononcées, en vertu de la présente loi, contre leurs organes ou préposés.

§ 4. Le juge peut ordonner que tout jugement ou arrêt portant condamnation en vertu du § 1<sup>er</sup> soit affiché dans les lieux qu'il détermine et soit publié éventuellement par extrait selon les modalités qu'il fixe, et ce, aux frais du condamné.

De Koning regelt de nadere toepassingsregels van het vorige lid.

§ 3. De Minister maakt aan het Europees Bureau en aan de Europese Commissie en de overige lidstaten een gegevensbestand over dat de gegevens bevat betreffende alle tot haar gerichte verzoeken om klinische proeven, met inbegrip van verzoeken om wijziging, het advies van het ethisch comité, de verklaring dat de klinische proef beëindigd werd en de vermelding van de in toepassing van artikel 26 uitgevoerde inspecties.

Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, van het Europees Bureau of van de Europese Commissie verstrekt de Minister iedere bijkomende inlichting ter aanvulling van deze welke in toepassing van de voorgaande alinea reeds werd verstrekt.

#### Art. 33

§ 1. Onverminderd de toepassing van de straffen voorzien in andere wetten en, in voorkomend geval, de toepassing van tuchtmaatregelen, zal wie een inbreuk pleegt op de artikels 5 tot 9 gestraft worden met een gevangenisstraf van een maand tot twee jaar en een geldboete van 500 EUR tot 250.000 EUR of met een van deze straffen alleen.

Indien een inbreuk op hoger genoemde artikelen hetzij een ziekte die ongeneeslijk lijkt, hetzij een blijvende lichamelijke of psychische onbekwaamheid, hetzij het volledig verlies van het gebruik van een orgaan tot gevolg heeft, zal de gevangenisstraf drie maand tot drie jaar en de geldboete 1.000 EUR tot 500.000 EUR bedragen.

§ 2. De bepalingen van het eerste boek van het Strafwetboek, met inbegrip van hoofdstuk zeven en artikel 85 van dit wetboek zijn van toepassing op de in onderhavige wet voorziene overtredingen.

§ 3. Natuurlijke personen en rechtspersonen zijn burgerlijk aansprakelijk voor de boeten en kosten die voortvloeien uit de veroordelingen die krachtens deze wet tegen hun organen of aangestelden werden uitgesproken.

§ 4. De rechter kan beslissen dat ieder vonnis of arrest houdende veroordeling krachtens §1 geafficheerd wordt in de door hem vastgestelde plaatsen en dat eventueel een uittreksel ervan wordt bekendgemaakt op de door hem te bepalen wijze en dit op kosten van de veroordeelde.

§ 5. Le juge peut interdire par une décision motivée à toute personne condamnée en vertu du §1<sup>er</sup> de participer à une expérimentation humaine en qualité de promoteur, d'investigateur ou de toute autre manière, même sous la direction d'un investigateur pendant une durée qu'il détermine qui ne peut être inférieure à trois ans ni supérieure à dix ans. Celui qui enfreint cette interdiction sera puni des peines prévues au § 1<sup>er</sup>, alinéa 2.

## CHAPITRE XXI

### Dispositions modificatives et abrogatoires

#### Art. 34

§1<sup>er</sup> A l'article 3, § 1<sup>er</sup>, 7°, a) de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, remplacé par l'arrêté royal du 8 novembre 2001, la phrase introductive est remplacée comme suit :

«pour les produits visés à l'article 1<sup>er</sup>, 1°, B, a) et c) ainsi que pour les médicaments, y compris ceux expérimentaux, destinés à l'exportation qui ne sont pas enregistrés et que le demandeur d'autorisation envisage de fabriquer :»

§ 2. L'article 6 bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments est abrogé.

§ 3. A l'article 191, alinéa 1<sup>er</sup> de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, est inséré un 22° rédigé comme suit :

«22° : les redevances visées à l'article 30, §2 de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.

25% des sommes provenant de cette redevance sont versés au Fonds visé à l'article 34, §3 de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Les 75% restants sont destinés à financer, selon les modalités fixées par le Roi, les comités d'éthique pour les missions qui résultent de la loi précitée.»

§ 4. A l'article 191, alinéa 1<sup>er</sup> de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, est inséré un 22° rédigé comme suit :

«22° : les redevances visées à l'article 30, § 2 de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.».

§ 5. Bij een met redenen omklede beslissing kan de rechter iedere krachtens §1 veroordeelde persoon verbieden om tijdens een door hem vast te stellen termijn die niet minder dan drie en niet meer dan tien jaar mag bedragen in de hoedanigheid van opdrachtgever, onderzoeker of op iedere andere wijze deel te nemen aan proeven op de menselijke persoon zelfs onder de leiding van een onderzoeker. Wie op dit verbod een inbreuk pleegt wordt gestraft met de in §1 tweede lid voorziene straffen.

## HOOFDSTUK XXI

### Wijzigende en opheffende bepalingen

#### Art. 34

§1 In artikel 3, §1, 7, a) van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 betreffende de fabricage, de distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen, vervangen door het koninklijk besluit van 8 november 2001, wordt de inleidende zin als volgt vervangen:

«voor niet geregistreerde en voor de uitvoer bestemde producten bedoeld in artikel 1,1, B, a) en c) alsmede voor geneesmiddelen, met inbegrip van niet geregistreerde geneesmiddelen voor proeven, die de aanvrager van een machtiging voornemens is te vervaardigen:»

§ 2. Artikel 6 bis van de wet van 25 maart 1964 betreffende de geneesmiddelen wordt opgeheven.

§ 3. In artikel 191, eerste lid, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, wordt een 22° ingevoegd, luidend als volgt :

«22° : de bijdragen bedoeld in artikel 30, § 2, van de wet betreffende de experimenten op de menselijke persoon.

25% van de bedragen afkomstig van deze bijdrage worden gestort aan het Fonds bedoeld in artikel 34, § 3, van de wet betreffende de experimenten op de menselijke persoon.

De overige 75 % zijn, krachtens de door de Koning vastgestelde modaliteiten, bestemd voor de financiering van de ethische comités voor de in voornoemde wet bedoelde opdrachten.»

§ 4. In artikel 191, eerste lid, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, wordt een 22° ingevoegd, luidend als volgt :

«22° : de bijdragen bedoeld in artikel 30, § 2, van de wet betreffende de experimenten op de menselijke persoon.».

§ 5. A l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal n°78 relatif à l'exercice des professions des soins de santé du 10 novembre 1967, le mot «préventifs» est remplacé par les mots «préventifs ou expérimentaux».

## CHAPITRE XXII

### Dispositions transitoires

#### Art. 35

§ 1<sup>er</sup>. Les dispositions de la présente loi ne s'appliquent pas aux expérimentations qui ont déjà fait l'objet d'un avis d'un comité d'éthique au moment de son entrée en application.

§ 2. La condition visée à l'article 2, 4°, dernier alinéa s'applique à dater du 1<sup>er</sup> janvier 2006. Avant cette date, tous les comités d'éthique qui répondent aux autres conditions visées au point 4° sont habilités à remettre un avis conformément et dans les conditions des dispositions de la présente loi.

#### Art. 36

La présente loi entre en vigueur le 1<sup>er</sup> mai 2004.

Donné à Bruxelles, le 3 février 2004

**ALBERT**

PAR LE ROI :

*Le ministre des Affaires sociales et  
de la Santé publique*

Rudy DEMOTTE

§ 5. In artikel 1 van het koninklijk besluit nr. 78 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen van 10 november 1967 wordt het woord «preventief» vervangen door «preventief of experimenteel».

## HOOFDSTUK XXII

### Overgangsbepalingen

#### Art. 35

§ 1. De bepalingen van deze wet zijn niet van toepassing op experimenten die op de datum van de inwerkingtreding van deze wet reeds het voorwerp uitmaken van een advies van een ethisch comité.

§ 2. De voorwaarde bedoeld in artikel 2, laatste lid, 4°, is van toepassing met ingang van 1 januari 2006. Vóór deze datum zijn de ethische comités die beantwoorden aan de voorwaarden bedoeld in 4°, bevoegd voor het verlenen van het advies conform en overeenkomstig de voorwaarden bedoeld in deze wet.

#### Art. 36

Deze wet treedt in werking op 1 mei 2004.

Gegeven te Brussel, 3 februari 2004

**ALBERT**

VAN KONINGSWEGE :

*De minister van Sociale Zaken  
en Volksgezondheid,*

Rudy DEMOTTE