



ABRIR VOLUMEN I

I N D I C E G E N E R A L

(Vol. I/II)

Página

AGRADECIMIENTOS	(i)
DEDICATORIA	(ii)
INTRODUCCION	(iii)
INDICE GENERAL	(ix)
<u>I. ENTORNO HISTÓRICO-LEGISLATIVO Y PANORAMICA ACTUAL</u> <u>DE LOS ENSAYOS CLINICOS.</u>	1
I.1. REFERENCIA HISTORICA DE LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	4
I.1.1. Posturas Clásicas: Paracelso y Claude Bernard.	5
I.1.2. Farmacología y terapéutica experimentales: Schmiedeberg y Ehrlich.	6
I.1.3. Estandarización del ensayo clínico: Bradford- Hill.	8
I.1.4. Bases históricas desencadenantes del consenso en los principios éticos fundamentales.	9
I.1.5. Fundamentos históricos, culturales y lógicos de los principios éticos fundamentales:	14
I.1.5.A. Fundamentos históricos: la tradición Hipo- crática.	14
I.1.5.B. Análisis cultural: la evolución de los prin- cipios.	17
I.1.5.C. Argumentos filosóficos.	22
I.2. PRINCIPIOS, NORMAS, CODIGOS Y REGLAMENTOS ETICOS EN LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	24
I.2.1. Códigos y reglamentaciones.	27
I.3. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	30
I.3.1. Razones para una legislación sobre ensayos cli- nicos.	30
I.3.2. Primeras legislaciones: hacia el "medicamento eficaz".	33

I.3.3. Segunda etapa legislativa: Nacimiento del ensayo clínico controlado.	37
I.3.4. Estándares Europeos para la Investigación Clínica: normativa E.C./G.C.P.	41
I.4. PANORAMICA ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	43
I.4.1. Incremento del coste de la investigación clínica.	44
I.4.2. La garantía de calidad como instrumento clave en la investigación clínica.	46
I.5. COROLARIO .	50
II. <u>ENCUADRE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.</u>	54
II.1. INTRODUCCION	57
II.2. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES DEL PROCESO ARMONIZADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA.	60
II.2.1. Aspectos jurídicos e institucionales.	63
II.2.1.A. Especificidad propia.	63
II.2.1.B. Sistema institucionalizado de creación de normas cuatripartito.	64
II.2.1.B.1. La Comisión.	64
II.2.1.B.2. El Consejo.	67
II.2.1.B.3. El Parlamento Europeo.	71
II.2.1.B.4. El Tribunal de Justicia.	73
II.2.1.C. Ordenamiento jurídico propio.	74
II.2.1.D. Método funcionalista.	76
II.2.1.D.1. Igualdad.	77
II.2.1.D.2. Libertad.	78
II.2.1.D.3. Solidaridad.	78
II.2.1.D.4. Unidad.	78
II.2.2. Proceso armonizador: procedimientos y aplicación.	79
II.2.2.A. Procedimientos en el proceso armonizador.	80
II.2.2.A.1. El procedimiento estándar.	80
II.2.2.A.2. El procedimiento de cooperación.	83

II.2.2.A.3. El equilibrio de poderes y las perspectivas del Tratado de la Unión Europea: el procedi- miento de codecisión.	86
II.2.2.B. Aplicabilidad.	90
II.3. LAS BARRERAS TECNICO-SANITARIAS EN LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.	92
II.3.1. Política Comunitaria de Medicamentos.	93
II.3.1.1. Antecedentes.	96
II.3.2. Barreras para el mercado único de medicamen- tos: la Política Comunitaria de autorización y evaluación.	99
II.3.2.1. Líneas generales.	101
II.4. LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA NORMATIVA COMUNITA- RIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO: LA DOCUMENTA- CION CLINICA.	108
II.4.1. Marco jurídico de la Comunidad Europea en ma- teria de medicamentos de uso humano.	108
II.4.1.A. Regulación de la evaluación y autorización.	110
II.4.1.B. Fabricación y control de calidad.	116
II.4.1.C. Uso racional del medicamento.	117
II.4.1.D. Farmacovigilancia.	118
II.4.1.E. Precios y financiación pública	118
II.4.1.F. Investigación y desarrollo tecnológico.	119
II.4.2. El papel de los ensayos clínicos en la Políti- ca Comunitaria de autorización y evaluación de nuevos medicamentos: la documentación clínica.	122
II.4.2.1. La estructura del dossier comunitario.	132
II.5. COROLARIO.	137
III. <u>MARCO LEGAL COMUNITARIO (C.E.) DE LOS ENSAYOS CLINICOS</u>	144
III.1. INTRODUCCION	147
III.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES: LOS DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO (D 91/507/CEE).	147
III.2.1. Datos clínicos en el dossier de registro.	149
III.2.1.A. Informe del experto.	149
III.2.1.B. Parte IV: "Documentación Clínica".	158

III.2.1.C. Resumen de las características del producto.	162
III.3. PUNTO DE VISTA EUROPEO: NORMATIVA G.C.P. ("GOOD CLINICAL PRACTICE").	163
III.3.1. Gestación de las normas G.C.P.	169
III.3.1.A. Propuesta de la F.D.A.: G.C.P.	171
III.3.1.B. La F.D.A. establece las inspecciones.	172
III.3.1.C. Programas de vigilancia.	173
III.3.1.D. Consentimiento informado.	174
III.3.1.E. Validación de datos.	178
III.3.2. Antecedentes del documento E.C./G.C.P.	178
III.3.3. Aplicabilidad de la normativa E.C./G.C.P. al estudio de los fármacos en seres humanos.	180
III.3.3.1. Fases de la investigación farmacológica.	182
III.4. ASPECTOS ESENCIALES DE LA NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C. o G.C.P.)	189
III.4.1. Aspectos de carácter ético.	190
III.4.2. Aspectos de carácter científico-administrativo.	195
III.4.3. Las partes implicadas en la realización de un ensayo clínico: el papel del farmacéutico.	204
III.4.3.1. El papel del farmacéutico: aspectos legales.	210
III.5. COROLARIO	216
IV. <u>MARCO JURIDICO VIGENTE DE LA INVESTIGACION CLINICA EN LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) DE LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.).</u>	222
IV.1. MARCO JURIDICO VIGENTE EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: ALEMANIA, BELGICA, DINAMARCA, FRANCIA, GRECIA, HOLANDA, IRLANDA, ITALIA, LUXEMBURGO, PORTUGAL, REINO UNIDO Y ESPAÑA.	225
IV.1.1. Alemania: legislación básica.	225
IV.1.2. Bélgica: legislación básica.	226
IV.1.3. Dinamarca: legislación básica.	228
IV.1.4. Francia: legislación básica.	229

IV.1.5. Grecia: legislación básica.	233
IV.1.6. Holanda: legislación básica.	233
IV.1.7. Irlanda: legislación básica.	234
IV.1.8. Italia: legislación básica.	235
IV.1.9. Luxemburgo: legislación básica.	236
IV.1.10. Portugal: legislación básica.	236
IV.1.11. Reino Unido: legislación básica.	237
IV.1.12. España: legislación básica.	238
IV.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.	239
IV.2.1. Alemania.	240
IV.2.2. Bélgica.	243
IV.2.3. Dinamarca	245
IV.2.4. Francia.	247
IV.2.5. Grecia.	253
IV.2.6. Holanda.	254
IV.2.7. Irlanda.	255
IV.2.8. Italia.	258
IV.2.9. Luxemburgo.	259
IV.2.10. Portugal.	260
IV.2.11. Reino Unido.	261
IV.2.12. España.	265
IV.3. COROLARIO.	268
V. <u>ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) Y LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	273
V.1. INTRODUCCION.	275
V.2. CONSIDERACIONES GENERALES.	275
V.3. INTERVENCION ADMINISTRATIVA EN LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	278
V.3.1. Antecedentes.	278
V.3.2. La intervención administrativa.	285
V.4. REQUERIMIENTOS LEGALES EN EL ORDENAMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	290

V.5. NORMATIVA DE BUENA PRACTICA CLINICA EN LOS PAISES MIEMBROS DE LA COMUNIDAD EUROPEA.	293
V.6. COROLARIO.	297
VI. <u>NORMATIVA ESPAÑOLA EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	299
VI.1. INTRODUCCION.	303
VI.2. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLI- NICOS EN LA TRADICION LEGISLATIVA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO.	304
VI.2.1. Marco jurídico antes de la Constitución Española de 1978: creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	305
VI.2.1.1. Creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	307
VI.2.2. El término "Ensayos Clínicos" aparece en nuestro ordenamiento jurídico.	311
VI.2.3. Definición formal de ensayo clínico: pri- meros textos específicos en el ordenamiento jurídico.	318
VI.3. TRATAMIENTO TECNICO-JURIDICO CONSTITUCIONAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.	319
VI.3.1. Intereses constitucionales del sujeto.	322
VI.3.2. Primera reglamentación de las activi- dades de investigación clínica.	324
VI.3.2.A. La intervención administrativa del Estado en materia de ensayos clínicos.	325
VI.3.2.A.1. Autorización administrativa.	326
VI.3.2.A.2. Responsabilidad legal.	328
VI.3.2.A.3. Infracciones administrativas y san- ciones.	331
VI.3.2.B. El consentimiento informado: límites éticos del ensayo clínico.	331
VI.3.2.C. Propiedad intelectual del ensayo clí- nico.	339

VI.3.2.D. Experimentación en grupos especiales de población: cadáveres, enfermos terminales, niños y mujeres gestantes, feto humano.	343
VI.4. ETAPA COMUNITARIA: LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HACIA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA.	346
VI.4.1. Marco jurídico para la armonización legislativa en materia de ensayos clínicos: Ley 25/1990 del Medicamento.	349
VI.4.1.A. Aspecto económico.	355
VI.4.1.B. Aspecto científico y ético.	357
VI.4.2. Regulación de los Ensayos clínicos en España como Estado miembro de la Comunidad Europea.	358
VI.4.2.1. Las bases de la armonización legislativa: Título tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento.	360
VI.4.2.1.A. Intervención administrativa:	362
VI.4.2.1.A.1. Autorización	363
VI.4.2.1.A.2. Buena Práctica Clínica (B.P.C.).	367
VI.4.2.1.A.3. Inspecciones y sanciones.	368
VI.4.2.1.A.4. Notificación de reacciones adversas.	372
VI.4.2.1.B. Principios éticos:	373
VI.4.2.1.B.1. Comité Etico de Investigación Clínica (C.E.I.C.).	374
VI.4.2.1.B.2. Seguro de indemnidad.	375
VI.4.2.1.C. Principios científicos y aspectos administrativos.	376
VI.5. COROLARIO.	378
C O N C L U S I O N E S.	382
B I B L I O G R A F I A.	387
<u>REFERENCIAS A LOS CAPITULOS</u>	
. REFERENCIAS CAPITULOS I A VI.	421
. REFERENCIAS A LAS CONCLUSIONES.	481
. REFERENCIAS A LOS APENDICES.	482

APENDICES

. APENDICE A: CODIGO DE NÜREMBERG (1947).	487
. APENDICE B: DECLARACION DE HELSINKI (REVISION DE HONG-KONG, 1989).	490
. APENDICE C; EL INFORME BELMONT (1979).	495
. APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.	504
D. 1. ALEMANIA.	506
D. 2. BELGICA.	508
D. 3. DINAMARCA.	510
D. 4. FRANCIA.	511
D. 5. GRECIA.	517
D. 6. HOLANDA.	517
D. 7. IRLANDA.	518
D. 8. ITALIA.	520
D. 9. LUXEMBURGO.	522
D. 10. PORTUGAL.	522
D. 11. REINO UNIDO.	523
D. 12. ESPAÑA.	525
. APENDICE E: ABREVIATURAS.	530

INDICE DE CUADROS

CAPITULO I:

No. 1: Códigos y reglamentaciones	26
No. 2: Fármacos comercializados en U.S.A. utilizando datos de evidencia sustancial generados fuera de este país.	34
No. 3: Evidencia sustancial de eficacia	38
No. 4: Número de nuevas moléculas en desarrollo por una comercializada.	45

CAPITULO II:

No. 1: Procedimiento estándar	81
No. 2: Procedimiento de cooperación	84
No. 3: Resultados del procedimiento de registro Comunitario	114
No. 4: Líneas fundamentales de armonización legislativa en materia de medicamentos de uso humano.	141

No. 5: Principales normas Comunitarias aplicables a medicamentos de uso humano	123
No. 6: Dossier Comunitario	133
CAPITULO III:	
No. 1: Perfil del producto	151
No. 2: Resumen de las características del producto (Parte IB, Guía de los solicitantes)	164
No. 3: Recomendaciones E.C./G.C.P., CPMP, julio 1990, Buena Práctica Clínica para ensayos con medicamentos en la Comunidad Europea.	167
No. 4: Estructura básica de un ensayo clínico	168
No. 5: El método científico aplicado a los ensayos clínicos	197
No. 6: Procedimientos Normalizados de Trabajo	199
No. 7: Funciones de la Unidad de Garantía de Calidad	201
No. 8: Responsabilidades de archivo	202
No. 9: Auditorías	203
CAPITULO IV:	
No. 1: Marco jurídico de los ensayos clínicos en los Estados miembros de la C.E.	269
CAPITULO V:	
No. 1: Intervención administrativa	286
CAPITULO VI:	
No. 1: Derechos constitucionales de la persona	320
No. 2: Ley 25/1990 del Medicamento	351
No. 3: Fases del desarrollo de un fármaco (años/fase)	354
No. 4: Título tercero, Ley 25/1990 del Medicamento	361

APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

D. 1. ALEMANIA.	2
Texto 1	3
Texto 2	17
Texto 3	24
Texto 4	34
D. 2. BELGICA.	39
Texto 1	40
Texto 2	88
Texto 3	94
Texto 4	113
D. 3. DINAMARCA.	125
Texto 1	126
Texto 2	143
D. 4. FRANCIA.	159
Texto 1	160
Texto 2	174
Texto 3	182
Texto 4	184
Texto 5	186
Texto 6	188
Texto 7	190
Texto 8	192
Texto 9	200
Texto 10	203
D. 5. GRECIA.	217
D. 6. HOLANDA.	230
D. 7. IRLANDA.	247
Texto 1	248

Texto 2	262
Texto 3	267
Texto 4	316
D. 8. ITALIA.	385
Texto 1	386
Texto 2	398
Texto 3	404
D. 9. LUXEMBURGO.	415
D. 10. PORTUGAL.	421
D. 11. REINO UNIDO.	439
Texto 1	439
Texto 2	460
Texto 3	533
Texto 4	564
Texto 5	597
D. 12. ESPAÑA.	621
Texto 1	622
Texto 2	642
Texto 3	656
Texto 4	659
Texto 5	667
Texto 6	717
Texto 7	723
Texto 8	732
Texto 9	736
Texto 10	739
Texto 11	744
Texto 12	751

APENDICE D. DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

A continuación se adjuntan los textos enumerados en el Apéndice D (página 506, Volumen I) de esta Memoria.

- D. 1. ALEMANIA.
- D. 2. BELGICA.
- D. 3. DINAMARCA.
- D. 4. FRANCIA.
- D. 5. GRECIA.
- D. 6. HOLANDA.
- D. 7. IRLANDA.
- D. 8. ITALIA.
- D. 9. LUXEMBURGO.
- D. 10. PORTUGAL.
- D. 11. REINO UNIDO.
- D. 12. ESPAÑA.

D. 1. A L E M A N I A.

TEXTO 1.

"Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), in der fassung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), zuletzt geändert durch das Vierte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)".

Ley del Medicamento Alemana, del 24 de agosto de 1976. Artículos 28, 40, 41, 42 y 67 (versión original y en inglés).

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)

in der Fassung des

Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts
vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448),
zuletzt geändert durch das
Vierte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes
vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)

mit Erläuterungen zu den Änderungsgesetzen

dem Antragsteller auf sein Verlangen hin eingeräumt wird, auch unter Beiziehung von Sachverständigen, Stellung zu nehmen.

§ 28

Auflagenbefugnis

(1) Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Zulassung mit Auflagen verbinden. Auflagen können auch nachträglich angeordnet werden.

(2) Auflagen nach Absatz 1 können angeordnet werden, um sicherzustellen, daß

1. die Kennzeichnung der Behältnisse und äußeren Umhüllungen den Vorschriften des § 10 entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) Warnhinweise, soweit sie erforderlich sind, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten,

b) Lagerhinweise für die Fachkreise, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

2. die Packungsbeilage den Vorschriften des § 11 entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) die in der Nummer 1 Buchstabe a genannten Warnhinweise,

b) die Aufbewahrungshinweise für den Verbraucher, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

2a. die Fachinformation den Vorschriften des § 11a entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) die in Nummer 1 Buchstabe a genannten Warnhinweise,

b) besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

c) Hinweise auf Auflagen nach Absatz 3.

3. die Angaben nach den §§ 10, 11 und 11a den für die Zulassung eingereichten Unterlagen entsprechen und dabei einheitliche und allgemeinverständliche Begriffe und ein einheitlicher Wortlaut verwendet werden, wobei die Angabe weiterer Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zulässig bleibt; von dieser Befugnis kann die zuständige Bun-

desoberbehörde allgemein aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationalen Arbeitsweise Gebrauch machen; dabei kann angeordnet werden, daß bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bestimmte Anwendungsgebiete entfallen, wenn zu befürchten ist, daß durch deren Angabe der therapeutische Zweck gefährdet wird,

4. das Arzneimittel in Packungsgrößen in den Verkehr gebracht wird, die den Anwendungsgebieten und der vorgesehenen Dauer der Anwendung angemessen sind,

5. das Arzneimittel in einem Behältnis mit bestimmter Form, bestimmtem Verschluß oder sonstiger Sicherheitsvorkehrung in den Verkehr gebracht wird, soweit es geboten ist, um die Einhaltung der Dosierungsanleitung zu gewährleisten oder um die Gefahr des Mißbrauchs durch Kinder zu verhüten.

(2a) Warnhinweise nach Absatz 2 können auch angeordnet werden, um sicherzustellen, daß das Arzneimittel nur von Ärzten bestimmter Fachgebiete verschrieben und unter deren Kontrolle oder nur in Kliniken oder Spezialkliniken oder in Zusammenarbeit mit solchen Einrichtungen angewendet werden darf, wenn dies erforderlich ist, um bei der Anwendung eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Menschen zu verhüten, insbesondere, wenn die Anwendung des Arzneimittels nur bei Vorhandensein besonderer Fachkunde oder besonderer therapeutischer Einrichtungen unbedenklich erscheint.

(3) Die zuständige Bundesoberbehörde kann durch Auflagen ferner anordnen, daß weitere analytische, pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfungen durchgeführt werden und über die Ergebnisse berichtet wird, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht, jedoch für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels weitere wichtige Angaben erforderlich sind. Satz 1 gilt entsprechend für Unterlagen über das Rückstandsnachweisverfahren nach § 23 Abs. 1 Nr. 2.

(3a) Die zuständige Bundesoberbehörde kann, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen ferner anordnen, daß nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und ihr über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird.

(3b) Bei Auflagen nach den Absätzen 3 und 3a kann die zuständige Bundesoberbehörde Art und Umfang der Untersuchung oder Prüfungen bestimmen. Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, daß aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchung oder Prüfungen hervorgehen.

(4) Soll die Zulassung mit einer Auflage verbunden werden, so wird die in § 27 Abs. 1 vorgesehene Frist bis zum Ablauf einer dem Antragsteller gewährten Frist zur Stellungnahme gehemmt. § 27 Abs. 2 findet entsprechende Anwendung.

§ 40

Allgemeine Voraussetzungen

(1) Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind,
2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist,
3. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist,
4. sie von einem Arzt geleitet wird, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann,
5. eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung durchgeführt worden ist,
6. die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde hinterlegt sind,
7. der Leiter der klinischen Prüfung durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist.
- 7a. ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechender Prüfplan vorhanden ist, und
8. für den Fall, daß bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.

(2) Eine Einwilligung nach Absatz 1 Nr. 2 ist nur wirksam, wenn die Person, die sie abgibt,

1. geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen und

2. die Einwilligung selbst und schriftlich erteilt hat.

Eine Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

(3) Die Versicherung nach Absatz 1 Nr. 8 muß zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem im Geltungsbereich dieses Gesetzes zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muß in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens fünfhunderttausend Deutsche Mark betragen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz.

(4) Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Das Arzneimittel muß zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein.
2. Die Anwendung des Arzneimittels muß nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.
3. Die klinische Prüfung an Erwachsenen darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen.
4. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Pfleger abgegeben. Sie ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so ist auch seine schriftliche Einwilligung erforderlich.

§ 41

Besondere Voraussetzungen

Auf eine klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu

retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern

2. Die klinische Prüfung darf auch bei einer Person, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist, durchgeführt werden.

3. Ist eine geschäftsunfähige oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkte Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen, so bedarf die klinische Prüfung neben einer erforderlichen Einwilligung dieser Person der Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters oder Pflegers.

4. Ist der Kranke nicht fähig, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so genügt die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters oder Pflegers.

5. Die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Auf den Widerruf findet § 40 Abs. 2 Satz 2 Anwendung. Der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers bedarf es solange nicht, als eine Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann.

6. Die Einwilligung des Kranken, des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers ist auch wirksam, wenn sie mündlich gegenüber dem behandelnden Arzt in Gegenwart eines Zeugen abgegeben wird.

7. Die Aufklärung und die Einwilligung des Kranken können in besonders schweren Fällen entfallen, wenn durch die Aufklärung der Behandlungserfolg nach der Nummer 1 gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist.

§ 42

Ausnahmen

Die §§ 40 und 41 finden keine Anwendung bei Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 3 und 4, § 40 Abs. 1 Nr. 5 und 6 findet keine Anwendung auf klinische Prüfungen mit zugelassenen oder von der Zulassungspflicht freigestellten Arzneimitteln.

§ 67

Allgemeine Anzeigepflicht

(1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde anzuzeigen. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist anzuzeigen, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach § 54 geregelt ist. Das gleiche gilt für Personen, die diese Tätigkeiten selbständig und berufsmäßig ausüben, sowie für Personen oder Personenvereinigun-

gen, die Arzneimittel für andere sammeln. In der Anzeige sind die Art der Tätigkeit und die Betriebsstätte anzugeben; werden Arzneimittel gesammelt, so ist das Nähere über die Art der Sammlung und über die Lagerstätte anzugeben. Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung anzuzeigen, so ist auch deren Leiter namentlich zu benennen.

(2) Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach § 13 nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzugeben.

(3) Nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen.

(4) Die Absätze 1 bis 3 gelten mit Ausnahme der Anzeigepflicht für die klinische Prüfung nicht für diejenigen, die eine Erlaubnis nach §§ 13 oder 72 haben, und für Apotheken nach dem Gesetz über das Apothekenwesen. Absatz 2 gilt nicht für tierärztliche Hausapotheken.

(5) Wer als pharmazeutischer Unternehmer ein Arzneimittel, das nach § 36 Abs. 1 von der Zulassung freigestellt und für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben ist, in den Verkehr bringt, hat dies unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. In der Anzeige sind die verwendete Bezeichnung und die verwendeten nicht wirksamen Bestandteile anzugeben, soweit sie nicht in der Verordnung nach § 36 Abs. 1 festgelegt sind.

(6) Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

§ 68

II Mitteilungs- und Unterrichtspflichten

Translation
GERMAN DRUG LAW

§ 28

Authority to impose special conditions

- (1) The competent supreme federal authority may impose special conditions for registration. These conditions may also be imposed subsequently.
- (2) Conditions as defined in paragraph 1 may be imposed in order to ensure that
 - 1) the labelling of containers and outer wrappings complies with the regulations of § 10; the following information may be requested:
 - a) warnings, if required to prevent any direct or indirect hazard to human or animal health in applying the drug;
 - b) storage instructions for drug handling by specialists, if required for maintaining the required drug quality;
 - 2) the package insert complies with the regulations of § 11; the following information may be requested:
 - a) warnings mentioned under no. 1, paragraph a,
 - b) storage instructions for the user if necessary for maintaining the required drug quality.
 - 2a) the expert information corresponds to the regulations defined in § 11a; the following information may be requested:
 - a) warnings mentioned under no. 1 paragraph a,
 - b) special storage instructions if necessary to safeguard the required drug quality,
 - c) references to the impositions defined in paragraph 3,
 - 3) the indications according to §§ 10, 11 and 11a are in accordance with the documentation submitted for registration and that concepts and wording used are consistent and commonly understandable; further contra-indications, side-effects and interactions may be added; the competent federal authority may exert this right in general for drug safety purposes, transparency or rational working conditions; it may request that for drugs subject to prescription certain areas of application are omitted if by their mention the therapeutic purpose could be jeopardized,

- 4) the drug is marketed in pack sizes appropriate for the areas of application and the envisaged duration of application,
- 5) the drug is marketed in a container of a special shape, provided with a closure or another safety device so far as this is required to ensure the observation of dose instructions or to prevent any misuse by children.

(2a) Warnings according to paragraph 2 may also be requested in order to ensure that the drug is only prescribed by the specialist and applied only in clinics or specialized hospitals or in cooperation with such institutions, if this is necessary to prevent any direct or indirect hazard to human health in applying the drug, particularly if the application only appears safe in the presence of expert knowledge or special therapeutic equipment.

(3) Furthermore, the competent federal authority may request, by way of special imposition, the performance of further analytical, pharmacologic/toxicological or clinical trials and reporting of results if sufficient evidence exists that the drug may be of great therapeutic value and that its prompt release is, therefore, of particular public interest but further important data are required to ensure a comprehensive assessment of the drug. Sentence 1 also applies to residue documentation as defined in § 23, paragraph 1 no.2.

(3a) If required for drug safety purposes, the competent federal authority may furthermore request by way of imposition that after registration any information obtained through application of the drug be compiled, documented and evaluated and that reports be presented on the results of these studies within a certain period of time.

(3b) If impositions according to paragraphs 3 and 3a are made, the competent federal authority may define the nature and extent of the investigation or tests. The presentation of results must show the nature, extent and time of the investigation or tests performed.

(4) If registration is subject to a special condition, the time limit defined in § 27 paragraph 1 is suspended until expiry of a period granted to the applicant for comments. § 27 paragraph 2 is applicable correspondingly.

General prerequisites

- (1) Clinical drug investigation in man is only permitted if and as long as:
1. the risks entailed by the study for the person in whom it is to be performed are medically justifiable in view of the prospective scientific importance of the drug,
 2. the person in whom the trial is to be performed has given his/her consent after having been informed by the physician on the nature, importance and implications of the clinical trial,
 3. the person in whom the trial is to be performed is not detained in an institution by judicial or administrative order,
 4. the trial is conducted by a physician holding an experience of at least two years in clinical drug investigation,
 5. a pharmacologic/toxicological investigation has been performed in accordance with current scientific standards,
 6. the documentation concerning the pharmacologic / toxicological study has been filed with the competent federal authority,
 7. the chief clinical investigator has been informed by a scientific expert responsible for the pharmacological / toxicological study on the results of the pharmacologic / toxicological study and the risks to be expected from the clinical trial,
 - 7a a study protocol in accordance with the current scientific findings is available,
 8. in case a person is killed or the body or health of a person is damaged in the course of a clinical trial, an insurance is available according to paragraph 3 which also grants indemnity if no other party is liable for the damage.

(2) The consent as defined in paragraph 1 no. 2 is only effective if given by a person

1. with total legal capacity and capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making his/her decision accordingly and
2. having given his/her consent personally and in writing.

A consent given can be withdrawn at any time.

(3) The insurance mentioned in paragraph 1 no. 8 must be contracted in favour of the person being a subject of the clinical trial with an insurer admitted for business activity within the area of validity of this law. Its coverage must be proportionate to the risks associated with the clinical trial and must amount to a minimum of five hundred thousand Deutsche Mark in the event of death or permanent disablement. As long as the insurance pays, indemnity claims are invalid.

(4) Concerning clinical trials in minors, paragraphs 1 to 3 are applicable subject to the following condition:

1. The drug must be intended for the diagnosis or prevention of diseases in minors.
2. The application of the drug must be indicated for the diagnosis of diseases or protection from diseases in minors, according to the findings of medical science.
3. Clinical testing in adults must not be expected to produce sufficient results according to the findings of medical science.
4. The consent is given by the legal representative or guardian. It is effective only if the latter has been informed by a physician on the nature, importance and implications of the clinical trial. If the minor is capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making a decision accordingly, his written consent is also required.

Special prerequisites

§ 40 paragraphs 1 to 3 is applicable to a clinical trial in a person suffering from a disease for the treatment of which the drug under investigation is to be applied, on the following condition:

1. The clinical trial may only be performed if the application of the drug under investigation is indicated, according to the findings of medical science, to save the life of the sick person, restore his/her health or alleviate suffering.
2. The clinical trial may also be performed in a person with legal incapacity or limited legal capacity.
3. If a person with legal incapacity or limited legal capacity is capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and to make a decision accordingly, the clinical trial requires the consent of this person as well as that of his/her legal representative or guardian.
4. If the sick person is incapable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making a decision accordingly, the consent of his/her legal representative or guardian is sufficient.
5. The consent of the legal representative or guardian is effective only if the latter has been informed by a physician on the nature, importance and implications of the clinical trial. For the withdrawal of consent § 40 paragraph 2 sentence 2 is applicable. The consent of the legal representative or guardian is not required as long as an immediate treatment is necessary to save the life of the diseased person, to restore his/her health or to alleviate suffering, and a declaration of consent cannot be obtained.
6. The consent of the diseased person, the legal representative or guardian is also effective if it is given orally to the attending physician in the presence of a witness.
7. The informed consent of the diseased person may be omitted in particularly severe cases if the therapeutic success according to no.1 could be jeopardized by such information and no sign of opposition is discernable from the diseased person.

§ 42

Exceptions

§§ 40 and 41 are not applicable to drugs as defined in § 2 paragraph 2 nos. 1a, 3 and 4. § 40 paragraph 1 nos. 5 and 6 is not applicable to clinical trials with registered drugs or those exempt from registration.

General liability to notification

(1) Establishments and institutions dealing with the development, manufacture, clinical testing, residue testing, control, storage, conditioning, marketing of drugs or other commercial activities with drugs are liable to notify these activities prior to their beginning to the competent authority. The development of drugs must be notified if it is defined by a regulation of § 54. The same applies to self-employed persons and those who exert such activities professionally as well as persons or associations who collect drugs for others. The notification must include the nature of the activity and the business premises; if drugs are collected, details must be given on the nature of the collection and on storage facilities. If a clinical trial is subject to notification according to sentence 1, the name of the principal investigator has to be stated.

(2) In case of drug manufacture not subject to authorization according to § 13, the information required must include the designation and composition of the drug.

(3) Subsequent alterations must also be notified.

(4) With the exception of the liability to notification of a clinical trial, paragraphs 1 to 3 are not applicable to those persons holding a permission according to §§ 13 or 72 nor for pharmacists in terms of the law concerning the pharmaceutical practice. Paragraph 2 does not apply to the veterinary cabinet.

(5) Any pharmaceutical entrepreneur who is marketing a drug exempt from registration according to § 36 paragraph 1 and not released for commercialization outside the pharmacy, is liable to immediately notify this activity to the competent supreme federal authority. The notification must include the designation and the inactive components used so far as they are not defined by the regulations of § 36 paragraph 1.

(6) The pharmaceutical entrepreneur must inform the federal panel associations as well as the competent supreme federal authority of any investigations designed for collecting information on the application of registered drugs.

TEXTO 2

"Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln", Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 9 Dezember 1987" ⁽¹⁾.

Sobre B.P.C. (G.C.P.): "Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos", Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud (equivalente a Ministerio de Sanidad), volumen 9, diciembre de 1987. Boletín Oficial del Gobierno, Bundesanzeiger 243/30 Dezember 1987 (versión en alemán y en inglés).

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Bekanntmachung
von Grundsätzen für die ordnungsgemäße
Durchführung der klinischen Prüfung von
Arzneimitteln

Vom 8. Dezember 1987

Nachstehend gebe ich die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln bekannt. Sie enthalten eine Anleitung für die Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen sowie für die Auswertung und Dokumentation ihrer Ergebnisse.

Mit der Bekanntmachung dieser Grundsätze wird das Ziel verfolgt

- bereits vorhandene Empfehlungen von Verbänden über die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln zu vereinheitlichen,
- den Schutz der Probanden und Patienten zu verbessern,
- die Qualität der Zulassungsunterlagen über die klinische Prüfung anzuheben,
- die gesetzliche Forderung nach einem dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Prüfplan zu konkretisieren (§ 40 Abs. 1 Nr. 7a Arzneimittelgesetz). →
- den an der Durchführung von klinischen Prüfungen Beteiligten wie auch den Überwachungsbehörden die Grundsätze als eine Richtschnur nach Art eines vorgefertigten Gutachtens für ihre Tätigkeit an die Hand zu geben.

Bonn, den 8. Dezember 1987
355 - 5148 - 10

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
In Vertretung
Chory

**Grundsätze
für die ordnungsgemäße Durchführung
der klinischen Prüfung von Arzneimitteln**

1 Einleitung

- 1.1 Ziel dieser Grundsätze ist es, Regeln für die ordnungsgemäße Planung, Durchführung, Auswertung und Dokumentation klinischer Prüfungen von Arzneimitteln aufzustellen.
- 1.2 Klinische Prüfung im Sinne dieser Grundsätze ist die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen zu dem Zweck, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert eines Arzneimittels, insbesondere über seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zu gewinnen; dies gilt unabhängig davon, ob die Prüfung in einer Klinik oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes durchgeführt wird.
- 1.3 Vor Aufnahme der klinischen Prüfung sind die ethischen und rechtlichen Voraussetzungen zu prüfen. Maßstab für die Beurteilung sind die Bestimmungen über die klinische Prüfung nach §§ 40 und 41 des Arzneimittelgesetzes und die revidierte Deklaration von Helsinki (BArz, vom 13. Juni 1987 S. 7109). Eine unabhängige und sachkundige Ethik-Kommission soll gehört werden.*)
- 1.4 Wer eine klinische Prüfung plant oder durchführt, muß sich bewußt sein, daß es zwischen der Fürsorgepflicht gegenüber dem einzelnen Patienten beziehungsweise Probanden und dem allgemeinen Verlangen nach therapeutischem Fortschritt abzuwägen gilt. Gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde müssen die Risiken für die teilnehmenden Personen ärztlich vertretbar sein.
- 1.5 Bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Ergebnisse der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die in der Zahnmedizin, in der Homöopathie, Phytotherapie und anthroposophischen Therapie eingesetzt werden sollen, sind deren Besonderheiten zu berücksichtigen.
- 1.6 Abweichungen von diesen Grundsätzen sind zulässig, soweit sie auf Grund spezieller medizinischer Fragestellungen notwendig sind; sie sind zu begründen.
- 1.7 Die Vorschriften des § 41 der Strahlenschutzverordnung vom 13. Oktober 1978 (BGBl. I S. 2905; 1977 S. 184, 269) in der geltenden Fassung sowie die Bekanntmachung des Bundesministers für Arbeit und Sozialordnung über klinische Erprobung medizinisch-technischer Geräte vom 10. November 1986 (Bundesarbeitsblatt 12/1986 S. 113) bleiben unberührt.

2 Planung der klinischen Prüfung

- 2.1 Bei der Planung einer klinischen Prüfung müssen der Kenntnisstand über die zu behandelnde Krankheit (Ätiologie, Pathogenese, Spontanverlauf, Prognose und Therapiemöglichkeiten), die medizinische und biometrische Methodik sowie die bisherigen Erkenntnisse aus der Entwicklung dieses Arzneimittels insbesondere der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung berücksichtigt werden. Sämtliche verfügbaren Informationen (auch historisches und bibliographisches Material, ggf. auch aus dem Ausland) sollen dabei herangezogen werden. Es ist sicherzustellen, daß eine dem Prüfziel entsprechende ärztliche Beurteilung und biometrische Auswertung der erhobenen Daten möglich sind.
- 2.2 Biometrische Überlegungen sind so früh wie möglich anzustellen. Grundsätzlich sollen klinische Prüfungen, wenn dies angemessen, d. h. dem therapeutischen Ziel nach sinnvoll und in der Durchführung auch möglich ist, kontrolliert durchgeführt werden. Dies schließt eine gleichzeitig beobachtete Kontrollgruppe und eine randomisierte Zuteilung der Patienten beziehungsweise Probanden zu den Behandlungsgruppen ein. Davon muß abgewichen werden, wenn wissenschaftliche oder ethische Gründe dafür vorliegen. Es ist Vorsorge zu treffen, daß die Ergebnisse durch subjektive Einflüsse und Fehleinschätzungen nicht verfälscht werden.
- 2.3 Bei der Planung einer klinischen Prüfung ist zu berücksichtigen, ob diese in einer einzigen Prüfstelle oder multizentrisch durchgeführt werden soll.
- 2.4 Der Leiter der klinischen Prüfung, der verantwortliche Biometriker und die durchführenden Ärzte müssen für die Durchführung der klinischen Prüfung qualifiziert sein.

- 2.5 Vor Beginn der Prüfung ist ein Prüfplan aufzustellen. Er soll Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

- 2.5.1 Zielsetzung und Begründung der Prüfung: Festlegung des Hauptzielkriteriums und Begründung seiner Eignung für die Erreichung des Prüfziels.
- 2.5.2 Charakterisierung des zu prüfenden Arzneimittels: die Zusammensetzung und die pharmazeutische Qualität müssen über eine eindeutige Identifizierung (Chargenbezeichnung) zurückverfolgt werden können.
- 2.5.3 Beschreibung des Prüfdesigns und gegebenenfalls Definition der Beobachtungseinheit.
- 2.5.4 Definition der Zielpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien.
- 2.5.5 Methodik der Personenauswahl.
- 2.5.6 Handhabung des Randomisierungsverfahrens und Beschreibung der Dekodierung bei Doppelblindstudien.
- 2.5.7 begründete Angaben über die Zahl der Patienten beziehungsweise Probanden unter Berücksichtigung der geschätzten Ausfallrate.
- 2.5.8 bei multizentrischen Prüfungen: Anzahl der Zentren und Anzahl der Personen pro Zentrum.
- 2.5.9 Behandlung (Art, Dosis, Dauer, Art der Anwendung des Arzneimittels, ambulante/stationäre Durchführung) in den einzelnen Gruppen.
- 2.5.10 zulässige und unzulässige Begleittherapien.
- 2.5.11 Auflistung aller Ziel- und Begleitvariablen.

*) Die Verpflichtung richtet sich nach den Berufsordnungen für Ärzte.

- 2.5.12 die verwendeten Meßverfahren und deren Validierung. Bei multizentrischen Prüfungen müssen die entscheidenden Meßmethoden standardisiert sein.
- 2.5.13 Ermittlung, Bewertung und Dokumentation unerwünschter Begleiterscheinungen.
- 2.5.14 ausführliche Beschreibung des Prüfungsablaufs einschließlich des Zeitplans für die Untersuchungstermine.
- 2.5.15 Überprüfung der Compliance.
- 2.5.16 vorgesehene Gesamtdauer der Prüfung.
- 2.5.17 biometrische Auswertungsmethoden mit Festlegung der Arbeitshypothesen und der Irrtumswahrscheinlichkeiten sowie Zeitpunkte und Umfang vorgesehener Zwischenauswertungen.
- 2.5.18 eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Handlungsanweisungen, wie etwa Veränderungen der Dosierungen.
- 2.5.19 Kriterien für den Abbruch der klinischen Prüfung sowohl im Einzelfall als auch für die gesamte Prüfung.
- 2.5.20 Verfahren zur Kontrolle der Einhaltung des Prüfplans.
- 2.5.21 Anleitung zur Dokumentation der Befunde.
- 2.5.22 Quellenangaben der verwendeten Informationen, insbesondere der benutzten oder zu benutzenden historischen und bibliographischen Daten.
- 2.5.23 der Ort (die Orte) der Prüfung sowie die Art der Einrichtung, wo die Prüfung stattfindet.
- 2.5.24 Name, Qualifikation und Verantwortungsbereich des jeweiligen Arztes für die einzelnen Abschnitte der klinischen Prüfung.
Der Prüfplan muß vom Leiter der klinischen Prüfung unterzeichnet werden.
- 2.6 Zur Erfassung und Dokumentation der Befunde bei der einzelnen Person ist ein Prüfbogen zu verwenden, der alle Angaben enthalten muß, die zur fundierten Beantwortung der im Prüfplan formulierten Fragestellungen notwendig sind. Hierzu gehören mindestens Angaben
 - 2.6.1 zur Identifizierung unter Berücksichtigung des Datenschutzes,
 - 2.6.2 Alter, Größe und Gewicht, Geschlecht, wichtige prognostische Faktoren (z. B. Raucher, Diät, bisherige Krankheitsdauer),
 - 2.6.3 eine etwaige Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter,
 - 2.6.4 Erfüllung der Einschlusskriterien und Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien.

- 2.6.5 Diagnose und Begründung für die Anwendung des Arzneimittels, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Kriterien für die Diagnosestellung, Begleitdiagnosen sowie Zeitpunkt der Stellung der Begleitdiagnosen.
- 2.6.6 Einzeldosis, Tagesdosis, Dosierungsschema und Art der Anwendung des Arzneimittels.
- 2.6.7 Beginn und Ende (Datumsangaben) der Behandlung und des Beobachtungszeitraums.
- 2.6.8 alle Begleittherapien und relevante Vortherapien.
- 2.6.9 Ergebnisse der Messung der Ziel- und Begleitvariablen mit Angabe der Meßzeitpunkte.
- 2.6.10 unerwünschte Begleiterscheinungen (Art, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer, Intensität, Maßnahmen/Folgen, Zusammenhang).
- 2.6.11 zur Compliance.
- 2.6.12 Gründe für einen Therapieabbruch.
- 2.6.13 Gesamtbeurteilung (Wirksamkeit und Verträglichkeit).
- 2.6.14 Name und Adresse des prüfenden Arztes.
Ein Muster des Prüfbogens ist Bestandteil des Prüfplans.
- 3 Durchführung der Prüfung
- 3.1 Die Auswahl der für die Prüfung in Betracht kommenden Personen muß sich an den Kriterien des Prüfplans ausrichten. Bei Prüfungen, die besondere Anforderungen an die Repräsentativität der Patientenauswahl stellen, sollen von allen Personen, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfplans genügen, Basisdaten erhoben werden.
- 3.2 Eine klinische Prüfung darf während einer Schwangerschaft oder während einer Stillzeit nur durchgeführt werden, wenn:
 - 3.2.1 das Arzneimittel dazu bestimmt ist, bei schwangeren oder stillenden Frauen oder bei ungeborenen Kindern Krankheiten zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern.
 - 3.2.2 die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um bei der schwangeren oder stillenden Frau oder bei einem ungeborenen Kind Krankheiten oder deren Verlauf zu erkennen, Krankheiten zu heilen oder zu lindern oder die schwangere oder stillende Frau oder das ungeborene Kind vor Krankheiten zu schützen.
 - 3.2.3 nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Durchführung der klinischen Prüfung für das ungeborene Kind keine unvermeidbaren Risiken erwarten läßt und
 - 3.2.4 die klinische Prüfung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft nur dann ausreichende Prüfergebnisse erwarten läßt, wenn sie an schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt wird.
- 3.3 Vor Aufnahme in die Prüfung müssen die Patienten beziehungsweise Probanden in die Teilnahme an der Prüfung eingewilligt haben, nachdem sie über deren Wesen, Bedeutung und Tragweite in verständlicher Form aufgeklärt worden sind. Die Aufklärung muß mindestens folgende Punkte betreffen:
 - 3.3.1 Zielsetzung und Ablauf der Prüfung.
 - 3.3.2 Art der Behandlung und der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Behandlungsgruppen (z. B. Randomisierung).
 - 3.3.4 mögliche Belastungen und Risiken bei einer Schwangerschaft auch für das ungeborene Kind.
 - 3.3.5 zu erwartende Wirkungen.
 - 3.3.6 andere therapeutische Möglichkeiten.
 - 3.3.7 Angebot einer weitergehenden Unterrichtung.
 - 3.3.8 Hinweis auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung jederzeit zurückziehen zu können.
Der Inhalt der Aufklärung ist dem Prüfplan beizufügen.
- 3.4 Der Prüfplan muß grundsätzlich eingehalten werden. Ergeben sich zwingende Gründe für eine Änderung des Prüfplans und ist der Abbruch der Prüfung deshalb nicht notwendig, so ist der Prüfplan unter Angabe der Gründe zu ergänzen. Jede Änderung des Prüfplans ist vom Leiter der klinischen Prüfung zu unterzeichnen.
- 3.5 Eine Verlaufskontrolle der klinischen Prüfung ist durch den Leiter der klinischen Prüfung sicherzustellen. Hierzu dienen Kontrollen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln auf der Grundlage des Prüfplans sowie eine Überprüfung der ordnungsgemäßen kontinuierlichen Ausfüllens der Prüfbögen.

- 3.6 Der Leiter der klinischen Prüfung hat sich fortlaufend über das in der Prüfung befindliche Arzneimittel, insbesondere über auftretende Risiken, gegebenenfalls weltweit zu informieren, um fortlaufend die ärztliche Vertretbarkeit der klinischen Prüfung beurteilen zu können.
- 3.7 Dem Leiter der klinischen Prüfung sind unverzüglich alle Umstände mitzuteilen, die eine rasche Entscheidung über den Abbruch oder die Unterbrechung der klinischen Prüfung erforderlich machen könnten. Hierunter sind insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verstehen. Schwerwiegende Nebenwirkungen im Sinne des Satzes 2 sind solche Wirkungen, bei denen Gewißheit oder der begründete Verdacht besteht, daß durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauernd geschädigt wird. Dies trifft insbesondere für Nebenwirkungen zu, bei denen die Möglichkeit besteht, daß sie den Tod zur Folge haben, lebensbedrohlich sind, eine maligne Erkrankung verursachen, angeborene Mißbildungen hervorrufen, bleibende Schäden verursachen oder einer ärztlichen Behandlung, vorwiegend stationärer Art, bedürfen.
Ferner ist das Auftreten unerwartet starker erwünschter Wirkung bei Gabe der in Prüfung befindlichen Dosis zu melden.
- 3.8 Nach Abschluß der Prüfung sind mit den Prüfungsunterlagen auch die nicht verbrauchten Prüfpräparate und gegebenenfalls die Dekodierungsumschläge an den Leiter der klinischen Prüfung zurückzugeben.
- 4 Auswertung und Darstellung der Ergebnisse
- 4.1 Nach Abschluß der Prüfung ist ein Bericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung der Ergebnisse aus medizinischer Sicht enthält. Dies gilt auch für eine Prüfung, die vorzeitig beendet wurde.
- 4.2 Die biometrische Stellungnahme muß mindestens beinhalten:
 - 4.2.1 eine statistische Auswertung anhand der im Prüfplan festgelegten Zielvariablen.
 - 4.2.2 eine Dokumentation und Bewertung der bei der Durchführung der Prüfung aufgetretenen Abweichungen vom Prüfplan; dabei ist jeder Ausschluß einer in die Prüfung aufgenommenen Person von der Auswertung zu begründen und kasuistisch zu beschreiben.
 - 4.2.3 Angaben zu allen verwendeten statistischen Verfahren, so daß ihre Anwendung nachvollzogen werden kann.
 - 4.2.4 eine adäquate Darstellung der Zentrumsinflüsse bei multizentrischen Prüfungen.
 - 4.2.5 eine Beurteilung der Aussagefähigkeit der Prüfung aus biometrischer Sicht.
- 4.3 Die medizinische Stellungnahme muß – unter Berücksichtigung der biometrischen Aspekte – beinhalten:
 - 4.3.1 eine kritische Bewertung, in welcher Weise und in welchem Ausmaß die Zielvariablen, die zum Beleg der Wirksamkeit geprüft wurden, mit dem zu behandelnden Zustand im Zusammenhang stehen.
 - 4.3.2 eine Bewertung der aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen und eine Beurteilung ihres Zusammenhangs mit der Gabe des Arzneimittels.
 - 4.3.3 eine Nutzen-Risiko-Abwägung der günstigen Wirkungen gegen die aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen.
 - 4.3.4 einen Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit des angewandten Arzneimittels mit den untersuchten therapeutischen Alternativen.
- 5 Dokumentation
- 5.1 Alle bei der klinischen Prüfung anfallenden Unterlagen sind zu dokumentieren und mindestens zehn Jahre nach Abschluß der Prüfung aufzubewahren.
- 5.2 Die Aufzeichnungen können auch als Wiedergabe auf einem Bildträger oder auf anderen Datenträgern aufbewahrt werden. Bei der Aufbewahrung der Aufzeichnungen auf Datenträgern muß insbesondere sichergestellt sein, daß die Daten während der Dauer der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können.

Principles for the Proper Conduct of Clinical Drug Trials (GCP)

(from: Bundesanzeiger 243 (1987), p. 16617)

1 Introduction

- 1.1 These principles intend to draw up rules for the proper planning, conduct, analysis and documentation of clinical drug trials.
- 1.2 A clinical trial according to these principles is the application of a drug on men aiming to obtain knowledge about the therapeutic or diagnostic importance of a drug in addition to the individual case, particularly about its efficacy and safety; this does not depend on whether the trial is carried out in in-patients or out-patients.
- 1.3 Before starting a clinical trial the ethical and legal conditions must be checked. The criteria are the regulations of the clinical trial under §§ 40 and 41 of the drug law and the revised declaration of Helsinki (BAnz. of 13 June 1987, Page 7109). An independent and informed ethic's-committee will be heard.*
- 1.4 The person who plans or carries out a clinical trial must be aware that he has to weigh up between the obligation to provide for the welfare of each patient or healthy volunteer and the general demand for therapeutical advances. With the anticipated significance of the drug for medical science the risks which are involved for the person with whom the trial is to be carried out are medically justifiable.
- 1.5 At the planning, conduct and analyses of the clinical trials' results of drugs which are used in dentistry, in homoeopathy, phytotherapy and anthroposophic therapy, their peculiarities must be taken into account.
- 1.6 Deviations from these principles are permitted only if it is necessary on the basis of a special medical questioning; the reasons for that must be given.
- 1.7 The rules of § 41 of the radiation protection decree from October 13, 1976 (BGBl. I page 2905; 1977, page 184, 269) remain unaffected in the valid version as will the publication of the Federal Minister of Work and Social Affairs about the clinical testing of the medical technical equipment from November 10, 1986 (Bundesarbeitsblatt 12/1986, page 113).

2 Planning of the clinical trial

- 2.1 At the planning of a clinical trial the knowledge about the disease which is to be treated (etiology, pathogenesis, spontaneous development, prognosis and the possibility of therapy), the medical and biometrical methodology and the up to date knowledge of the development of this drug especially of the pharmacological-toxicological test

must be considered. All available information (historical and bibliographical material, too, from foreign countries if applicable) has to be included. It should be guaranteed that adequate medical evaluation according to the trial's goal as well as biometrical analyses of the collected data is possible.

- 2.2 Biometrical reflections must be considered at the earliest possible. Clinical trials always are to be carried out in a controlled design when it is reasonable, e.g. useful according to the therapeutical goal, and possible in performance. This includes a simultaneously observed control group and a randomised allocation of the patients or volunteers to the treatment groups. This rule must be diverged from, if scientific or ethical reasons apply. Precautions must be taken to prevent that the results are falsified by subjective influences or false estimation.
- 2.3 At the planning of a clinical trial it has to be considered whether this trial is to be carried out single- or multicentred.
- 2.4 The person directing the clinical trial, the responsible biometricist and the relevant medical practitioners must be qualified to conduct the clinical trial.
- 2.5 Before starting the trial a protocol must be available. It has to include details about the following items:
 - 2.5.1 Objective and reason of the trial; definition of the main target criterion and reason of its suitability to reach the trial aim.
 - 2.5.2 characterisation of the study drug; formulation and pharmaceutical quality must be traceable by a definite identification (batch name).
 - 2.5.3 description of the study design and, if necessary, definition of the assessment period.
 - 2.5.4 definition of the target population by in- and exclusion criteria
 - 2.5.5 methods of patient selection.
 - 2.5.6 application of the randomisation procedure and description of the decoding of double-blind-studies.
 - 2.5.7 well-founded indications about the number of patients resp. volunteers with regard to the expected drop-out rate.
 - 2.5.8 for multicentre trials: number of centres and number of persons per centre
 - 2.5.9 treatment (method, dose, duration, method of administration of the drug, out-patient/in-patient conduct) in the groups.
 - 2.5.10 permitted and prohibited concurrent therapies.
 - 2.5.11 list of all target- and concurrent variables.
 - 2.5.12 the used measuring procedures and their validation. For multicentre trials standardised methods have to be employed.
 - 2.5.13 detection, evaluation and documentation of adverse drug reactions.

* The obligation fits in with the medical practitioners' profession rules.

- 2.5.14 full details of the trial course including assessment schedule.
- 2.5.15 compliance testing
- 2.5.16 planned total duration of the trial.
- 2.5.17 biometric methods of analyses including determination of the working hypothesis and probability of error, as well as intervals and size of planned interim analyses.
- 2.5.18 possibly necessary precautions including instructions such as dosage variations.
- 2.5.19 criteria for termination of the clinical trial, either for the individual or for the total trial.
- 2.5.20 methods for protocol adherence testing.
- 2.5.21 instructions for documentation.
- 2.5.22 references of the used information, particularly historical or bibliographical data which were used or will be used.
- 2.5.23 the place (places) of the trial and type of institution where the trial will be performed.
- 2.5.24 name, qualification and position of the respective practitioner for different phases of the clinical trial. The protocol has to be signed by the director of the clinical trial.
- 2.6 For registration and documentation of the individuals' test results a data record form must be used, which has to include all details being necessary for answering the questions which are defined in the protocol. Minimally necessary details are:
 - 2.6.1 for identification in consideration of the computerised-data-protection law
 - 2.6.2 age, height and weight, sex, important prognostic determinants (e.g. smoker, special diet, duration of current illness).
 - 2.6.3 for women of childbearing potential information on any pregnancy
 - 2.6.4 adherence to in- and exclusion criteria.
 - 2.6.5 diagnosis and reason for drug prescription, time point of first diagnosis; secondary diagnosis and time point of secondary diagnosis.
 - 2.6.6 single dose, daily dose, dosage schedule and application details
 - 2.6.7 start and end date of therapy and observation period,
 - 2.6.8 all concurrent therapy and on relevant previous treatments.
 - 2.6.9 measurement results of target and secondary variables detailing time points.
 - 2.6.10 unwanted concurrent reactions (type, appearance time, duration, intensity, treatments/sequelae, causal connection),
 - 2.6.11 on the compliance
 - 2.6.12 reasons for early withdrawal.
 - 2.6.13 case summary (efficacy and tolerance),
 - 2.6.14 name and address of the investigator.A blank Case Record Form is part of the protocol.
- 3 Study conduct
 - 3.1 The selection of the patients considered for participation must be orientated to the criteria of the protocol. For trials with special demands on the representativity of the patient selection should ascertain basic data of all persons who satisfy the selection criteria of the protocol.
 - 3.2 A clinical trial in pregnancy or lactation is allowed only if:
 - 3.2.1 the drug is intended to prevent, to find, to cure or to alleviate illness in pregnant or nursing women or the unborn child.
 - 3.2.2 the use of the drug is indicated pursuant to the knowledge of medical science, to recognize the illness or its cause at the pregnant or nursing woman or at an unborn child, to cure an illness or to alleviate or to prevent the pregnant or nursing woman or the unborn child from illness,
 - 3.2.3 pursuant to the knowledge of medical science, no unjustifiable risks will be expected for the unborn child by the performance of the clinical trial and
 - 3.2.4 pursuant to the knowledge of medical science, sufficient results will be expected at the clinical trial only when carried out with pregnant or nursing women.
 - 3.3 Before admission to the trial the patients or volunteers have to consent to the participation in the trial, after they were intelligibly informed about its nature, importance and significance. The information has to cover the following items at least:
 - 3.3.1 aim and course of the trial
 - 3.3.2 treatment method and assignment of the patients to therapeutic groups (e.g. randomisation).
 - 3.3.3 possible discomforts and risks, at pregnancy also for the unborn child,
 - 3.3.4 the expected effects
 - 3.3.5 other therapeutic possibilities.
 - 3.3.6 the offer to get further information
 - 3.3.7 notice to the right to withdraw consent at any time.The contents of the information has to be added to the protocol.
 - 3.4 The protocol always has to be adhered to. If compelling reasons for a protocol change arise which do not necessitate termination of the trial, the protocol has to be supplemented detailing the reasons. The leader of the clinical trial has to sign each change of the protocol.
 - 3.5 The leader of the clinical trial has to guarantee a follow-up of the clinical trial. Checks for correct performance of clinical drug trials according to protocol may help here, as does the control of correct and continuous filling of the Case Record Forms.
 - 3.6 The leader of the clinical trial always has to keep himself informed about the drug being tested, especially about arising risks, even world-wide, to be always able to judge the medical justification of the clinical trial.
 - 3.7 The leader of the clinical trial must immediately be informed about all circumstances which may necessitate a rapid decision about the termination or the interruption of the clinical trial. This especially includes all serious side effects. Serious side effects according to clause 2 are those on which certainty or proven suspicion exist that they are life threatening or damaging the health seriously or permanent. Especially that's the case to side effects which possibly will be followed by death, are life threatening, cause a malignant illness, cause irreversible damages or necessitate medical treatment, in particular hospitalisation.

- Furthermore, the incidence of unexpectedly strong efficacy by administration of the dose which is tested must be notified.
- 3.8 After the end of the trials all unused study drug supplies must be returned to the leader of the clinical trial together with the study documentation, and, if applicable, the decoding envelopes.
- 4 Analysis and presentation of the results
- 4.1 After termination of the trial a report has to be written including a biometrical analysis and a medical valuation of the results.
- 4.2 The biometrical statement has to contain at least:
- 4.2.1 a statistical analysis by means of the target variables as laid down in the protocol
- 4.2.2 a documentation and valuation of the deviations from the protocol which occurred during the study period; any exclusion of a patient who entered the trial has to be proven and described casuistically,
- 4.2.3 details of all statistical methods employed, to enable their copying,
- 4.2.4 an adequate presentation of the centre influences at multicentered studies,
- 4.2.5 a judgement about the biometric power of the trial.
- 4.3 Under consideration of biometric aspects the medical report has to contain:
- 4.3.1 a critical statement about in what kind and to what extent the target variables testing efficacy are connected with the state to be treated,
- 4.3.2 a statement about the occurred unexpected concurrent effects and a judgement about their relation to the administration of the drug,
- 4.3.3 a benefit-risk analysis of the favourable effects as compared to the observed unexpected concurrent effects,
- 4.3.4 a comparison of efficacy and tolerance of the study drug with the analysed therapeutic alternatives.
- 5 Documentation
- 5.1 All information received during the clinical trial must be documented and safed at least ten years after the end of the study.
- 5.2 The documents may also be safed as reproduction on a photo carrier or another data carrier. If the notes are safed on a data carrier it has to be particularly guaranteed that the data are available during the saving period and that they can be made legible within an appropriate period.

Communicated by Dr. A. Sander, c/o Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Karlstr. 21, D-6000 Frankfurt/Main 1 (Fed. Rep. of Germany)

TEXTO 3

"Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien", Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 14. Dezember 1989" ⁽²⁾.

Reglamento administrativo general de aplicación a las directrices sobre evaluación de medicamentos, Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud, volumen 14, diciembre de 1989

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien

Vom 14. Dezember 1989

Nach § 26 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2443, 2448), der zuletzt gemäß Artikel 1 der Dritten Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung vom 26. November 1986 (BGBl. I S. 2089) geändert worden ist, wird nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit folgende allgemeine Verwaltungsvorschrift erlassen:

§ 1

Das Bundesgesundheitsamt hat bei der Zulassung von Arzneimitteln an die analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen Anforderungen zu stellen, die in der Anlage zu dieser Verwaltungsvorschrift als Arzneimittelprüfrichtlinien geregelt sind.

§ 2

Die allgemeine Verwaltungsvorschrift tritt am 1. Januar 1990 in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den 14. Dezember 1989

Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Ursula Lehn

Anlage

Arzneimittelprüfrichtlinien

Inhaltsübersicht

1. Abschnitt

Allgemeine Vorschriften

- A. Zweck der allgemeinen Verwaltungsvorschrift
- B. Anwendungsbereich
- C. Allgemeine Anforderungen

2. Abschnitt

Prüfung auf Qualität

- A. Bezeichnung der Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge
- B. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Inprozesskontrollen
- C. Kontrolle der Ausgangsstoffe
 - 1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind
 - 2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind
 - 3. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind
 - 4. Besondere Qualitätsmerkmale
 - 5. Ungewöhnliche Verunreinigungen
 - 6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen
 - 7. Referenzsubstanzen
 - 8. Behältnisse und Behältnismaterial
- D. Kontrollmethoden für die Halbfertigware
- E. Kontrollmethoden für das Fertigprodukt
 - 1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen
 - 2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile
 - 3. Prüfung auf sonstige Bestandteile
 - 4. Biologische Sicherheitsprüfung
 - 5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen
- F. Haltbarkeitsversuche
- G. Andere Qualitätsunterlagen

3. Abschnitt

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

- A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen
- B. Toxikologische Unterlagen
 - 1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)
 - 2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subchronische und chronische Toxizität)
 - 3. Embryonale/fetale Toxizität, Fertilität (Reproduktionstoxizität)
 - 4. Mutagenes Potential
 - 5. Tumorerzeugendes Potential
 - 6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Verträglichkeit
 - 7. Biotechnologisch hergestellte Produkte
- C. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterlagen
 - 1. Pharmakodynamik
 - 2. Pharmakokinetik

4. Abschnitt

Klinische Prüfung

- A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen
- B. Spezielle Anforderungen an die Unterlagen
 - 1. Klinisch-pharmakologische Angaben
 - 1. Pharmakodynamik
 - 2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit
 - 3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nach mehrfacher Gabe
 - 4. Wechselwirkungen
 - II. Klinisch-therapeutische Angaben
 - 1. Angaben zu den einzelnen Studien
 - 2. Zusammenfassende Angaben

5. Abschnitt

Abweichende Anforderungen an die Unterlagen

- 1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
- 2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen
- 3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen
- 4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Volksheilmittel
- 5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel
- 6. Anforderungen an die Unterlagen für sonstige Bestandteile

Erster Abschnitt Allgemeine Vorschriften

A. Zweck der allgemeinen Verwaltungsvorschrift

Die Arzneimittelprüfrichtlinien bilden die Maßstäbe, die an die nach dem Arzneimittelgesetz anzureichenden Unterlagen zur Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit anzulegen sind. Diese Arzneimittelprüfrichtlinien sind Entscheidungsgrundlage für die Zulassungsbehörde.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien konkretisieren den jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse innerhalb der jeweiligen Therapierichtungen. Der jeweils gesicherte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt die vorherrschende Auffassung der Experten der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaft und Praxis als Ausdruck der gegenwärtigen Sicht der Fachwelt wieder.

Soweit die Arzneimittelprüfrichtlinien die Durchführung von Tierversuchen vorsehen, sind diese genehmigungsfrei im Sinne des § 8 Abs. 7 Nr. 1 Buchst. b des Tierschutzgesetzes.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien sind so gestaltet, daß die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel angemessen berücksichtigt werden können.

B. Anwendungsbereich

Die Arzneimittelprüfrichtlinien finden Anwendung auf Arzneimittel, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Davon ausgenommen sind Sera, Impfstoffe und Testallergene und radioaktive Stoffe mit einer physikalischen Halbwertszeit von weniger als zwei Stunden sowie homöopathische Arzneimittel, soweit sie nach § 38 des Arzneimittelgesetzes der Registrierungspflicht unterliegen. Die Vorschriften der §§ 41 und 42 der Strahlenschutzverordnung vom 13. Oktober 1976 in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. Juni 1989 (BGBl. I S. 1321, 1926) bleiben unberührt.

Auf Gegenstände im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes finden die Bestimmungen dieser Richtlinien Anwendung, soweit diese Gegenstände der Zulassungspflicht unterliegen.

C. Allgemeine Anforderungen

Art und Umfang der Prüfungen, die als Voraussetzungen für die Zulassung von der Zulassungsbehörde verlangt werden, sind auf das unerläßliche Maß zu beschränken; dabei sind die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen. Pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen dürfen nur dann gefordert werden, wenn und soweit kein ausreichendes Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes vorliegt.

Es dürfen keine Versuche gefordert werden, die gegen gesetzliche Vorschriften über die klinische Prüfung verstoßen würden. Ergänzend sind in der revidierten Deklaration von Helsinki (BAnz. 1987 S. 7109) niedergelegten ethischen Grundsätze für die Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen zu berücksichtigen.

Tierversuche, die gegen Vorschriften des Tierschutzgesetzes verstoßen wurden, dürfen nicht gefordert werden.

Prüfverfahren, die nach diesen Richtlinien gefordert und bei denen Versuchstiere eingesetzt werden, sind durch Verfahren zu ersetzen, die keinen, einen geringeren oder einen schonenderen Einsatz von Versuchstieren erfordern, soweit dies nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Versuchszweck vertretbar und mit Rechtsakten von Organen der Europäischen Gemeinschaften vereinbar ist.

Soweit Zulassungsunterlagen nach § 22 Abs. 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes vorgelegt werden, muß eine Übersicht vorliegen, die alle bei der Entwicklung des Arzneimittels durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse enthält. Die für die Beurteilung des Arzneimittels relevanten Unterlagen einschließlich solcher, die erst während des Verfahrens fertiggestellt worden sind, sind beizufügen. Methodik und Bewertung der Untersuchungen und Verfahren müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Die angewandten Methoden und Verfahren müssen grundsätzlich validiert sein; sofern sie nicht validiert sind, muß dies begründet sein. Anerkannte Richtlinien für die Durchführung der Versuche und Verfahren zum Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit müssen berücksichtigt sein. Dies gilt auch für Empfehlungen des Rates der Europäischen Gemeinschaften, auf die nicht ausdrücklich Bezug genommen wird.

Es können zusätzliche Unterlagen über Untersuchungen gefordert werden, wenn die vorgelegten Unterlagen wegen der Besonderheiten des Arzneimittels für seine Beurteilung nicht ausreichen. Das Verlangen, zusätzliche Unterlagen vorzulegen, ist zu begründen.

Zweiter Abschnitt Prüfung auf Qualität

A. Bezeichnung der Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge

An die Angaben, die gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

1. Folgende Bestandteile sind anzugeben:

- die wirksamen Bestandteile;
- die sonstigen Bestandteile, die
 - bei der Herstellung hinzugefügt werden, einschließlich solcher mit färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, das Zusammenkleben verhindernden, geschmacks- und geruchsverbessernden sowie strukturgebenden Eigenschaften;
 - die Darreichungsform des Arzneimittels bestimmen und mit eingenommen oder mit verabreicht werden, insbesondere solche in Trägern therapeutischer Systeme und Hüllen von Kapseln.

2. Zur Bezeichnung der Art der Bestandteile des Arzneimittels sind zu fordern:

- die in der Bezeichnungsverordnung vom 15. September 1980 (BGBl. I S. 1736) in der geltenden Fassung aufgeführten Bezeichnungen;
- soweit Bezeichnungen in der Bezeichnungsverordnung nicht enthalten sind, die gebräuchlichen Bezeichnungen der Stoffe, die in den betreffenden Monographien des Arzneibuches aufgeführt sind; sind solche nicht vorhanden, so sind die gebräuchlichen Bezeichnungen des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch anzugeben;
- in den übrigen Fällen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung anzugeben, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, ist die genaue wissenschaftliche Bezeichnung (IUPAC, IUB) anzugeben; Bestandteile ohne internationale Bezeichnung oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben zu verlangen sind;
- bei Arzneimitteln, die radioaktive Stoffe enthalten oder die selbst radioaktive Arzneimittel im Sinne des § 7 des Arzneimittelgesetzes sind, sind die Bezeichnung des Radionuklids oder der Radionuklide mit Ordnungs- und Massenzahl anzugeben;
- bei Farbstoffen die Bezeichnung und die EWG-Nummer, die in der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 23. August 1982 (BGBl. I S. 1237) in der geltenden Fassung aufgeführt sind.

3. Die Menge und gegebenenfalls Mengenbereiche aller Bestandteile müssen je nach Darreichungsform in Masse- oder Volumeneinheiten angegeben sein, wobei die Bezeichnungen der Maßeinheit nach den Bestimmungen des Arzneibuches und im übrigen nach dem Gesetz über Einheiten im Meßwesen vom 21. Februar 1983 (BGBl. I S. 401) mit den dazugehörigen Ausführungsverordnungen in der geltenden Fassung zu fordern sind. Im übrigen ist die Angabe von Maßeinheiten mit ihrer internationalen Bezeichnung zu verlangen. Als Bezugsmenge muß bei einzeldosierten Darreichungsformen (Tabletten, Zäpfchen etc.) jeweils ein Stück, bei anderen Darreichungsformen jeweils die der Einzeldosis entsprechende oder angemessene Masse- oder Volumenmenge bzw. die Packungsgröße angegeben sein. Die Masse- bzw. Volumeneinheit der Einzeldosis muß mit der für die Inhaltsangabe der Packung gewählten Einheit übereinstimmen.

Bei homöopathischen Arzneimitteln, deren Bezeichnung mit der des wirksamen Bestandteils identisch ist, kann die Mengenangabe entfallen, wenn Art und Menge des Bestandteils durch das Homöopathische Arzneibuch bestimmbar sind.

Die Angaben müssen ergänzt sein bei:

- injizierbaren und infundierbaren Präparaten durch die Menge jedes im Behältnis enthaltenen wirksamen Bestandteils, und zwar gegebenenfalls unter Berücksichtigung des als Einzeldosis entnehmbaren Volumens, ansonsten bezogen auf 1 ml oder 1 l des Fertigarzneimittels;
- Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, zusätzlich durch die Menge der einzelnen wirksamen Bestandteile, die in der der empfohlenen Dosis entsprechenden Anzahl von Tropfen enthalten ist;

- c) Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneimitteln zusätzlich durch die Menge jedes wirksamen Bestandteils je empfohlener Dosierungseinheit.

Für wirksame Bestandteile müssen deren Menge und — wenn dies erforderlich ist — die Menge des oder der wirksamen Anteile am Bestandteil angegeben sein. z. B. muß für Chloramphenicolpalmitat zusätzlich die entsprechende Menge des Chloramphenicols aufgeführt sein, obwohl hinsichtlich der Qualität Chloramphenicolpalmitat zu beurteilen ist.

Sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu fordern. Soweit bei biologischen Einheiten keine gebräuchlichen Bezeichnungen verwendet werden können, müssen die Einheiten so angegeben sein, daß der Umfang der Wirkung des Stoffes klar ersichtlich wird, beispielsweise durch Hinweis auf den biologischen Effekt, auf dem die Dosierungsanleitung beruht.

Soweit bei Dentalpräparaten und bei zulassungspflichtigen Implantaten, insbesondere zum Ersatz von Körperteilen zum Erreichen gleichbleibender physikalischer und chemischer Eigenschaften, Mengenbereiche erforderlich sind, müssen diese angegeben und begründet sein.

Die chemische Zusammensetzung von Heilwässern muß in mg/kg bzw. mg/1000 ml Heilwasser angegeben sein, und zwar getrennt nach Kationen, Anionen, undissoziierten und gasförmigen Bestandteilen. Grundlage hierfür ist eine mit der Flaschenfüllung durchgeführte Heilwasseranalyse, die nicht älter als ein Jahr sein darf.

Für Radionuklide müssen chemische Verbindungen des Radionuklids sowie die Aktivität des Arzneimittels in Becquerel, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden ist, angegeben sein. Treten als Zerfallsprodukte weitere Radionuklide auf, sind auch diese entsprechend ihrer Aktivität anzugeben.

4. Art und Menge von Bestandteilen mit geschmacks- und geruchsverbessernden Eigenschaften können auch wie folgt angegeben sein:

- a) der Name und die Anschrift des Herstellers solcher Bestandteile,
- b) die Bezeichnung eines solchen Bestandteils oder der Mischung,
- c) die qualitative Zusammensetzung der Mischung und
- d) die vom Hersteller festgelegte Code-Nummer.

Dies gilt jedoch nur, wenn der Hersteller solcher Bestandteile der zuständigen Bundesoberbehörde unter Bezug auf die Code-Nummer die quantitative Zusammensetzung des Bestandteils oder der Mischung mitgeteilt hat.

5. Folgende Angaben und Ergebnisse der pharmazeutischen Entwicklung sind zu fordern:

- a) Die Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen ist anzugeben, Begründungen für die Gleichwertigkeit der in der klinischen Prüfung verwendeten Chargen mit der in der Zulassungsdokumentation angegebenen Formulierung und spezifizierten Qualität müssen vorgelegt werden.
- b) Bei bisher nicht bekannten Darreichungsformen oder Verwendung neuer sonstiger Bestandteile müssen Angaben über die Wahl der Zusammensetzung der Bestandteile und der Behältnisse gemacht werden, die durch Ergebnisse aus der pharmazeutischen Entwicklung zu begründen sind.
- c) Bei Antioxidantien, Konservierungsmitteln und anderen Stabilisatoren ist die Notwendigkeit ihres Einsatzes zu begründen und ihre Wirksamkeit anhand von Untersuchungen zu belegen.
- d) Produktions- oder Stabilitätszusätze sowie deren Berechtigung müssen dargelegt und begründet werden.
- e) Ergebnisse der in vitro-Untersuchung der wirksamen Bestandteile sind für jede oral anzuwendende zelektrolytische Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende zelektrolytische Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung der wirksamen Bestandteile zu fordern. Die Untersuchungsresultate mit den jeweiligen Vertrauensgrenzen ($\alpha = 0,05$) sind von mindestens zwei Chargen analytisch und graphisch darzustellen. Die gewählte Bestimmungsverfahren — vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene — einschließlich des verwendeten Analyseverfahrens, dessen angegeben werden.

B. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Inprozeßkontrollen

Es ist zu fordern, daß die Angaben über die Herstellung des Arzneimittels gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 1) des Arzneimittelgesetzes einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben. Zu diesem Zweck muß zumindest folgendes angegeben sein:

- die Herstellungsformel unter Angabe der Mengen und, sofern die Darreichungsform des Arzneimittels dies erforderlich macht, der Mengenbereiche der verwendeten Ausgangsstoffe;
- die Ausgangsstoffe, die in dem fertigen Arzneimittel nicht mehr enthalten sein sollen; sie müssen als solche gekennzeichnet sein;
- die einzelnen Herstellungsstufen, anhand derer beurteilt werden kann, ob die angewandten Herstellungsverfahren zu einer Qualitätsveränderung der Bestandteile, insbesondere der wirksamen, führen können, und daher entsprechende Inprozeßkontrollen zu fordern sind, sofern diese zur Sicherung der Qualität des Arzneimittels erforderlich sind. Bei homöopathischen Arzneimitteln kann die Nummer der im Homöopathischen Arzneibuch angegebenen Herstellungs-vorschrift zitiert werden;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben entnommen und Inprozeßkontrollen durchgeführt werden;
- die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität bei kontinuierlicher Herstellung;
- experimentelle Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern kein Standardverfahren zur Herstellung verwendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Produkt ist.
- Bei Heilwässern sind Unterlagen über die Gewinnung und die Behandlung einschließlich der Abfüllung zu fordern.

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe i. S. dieses Buchstaben sind alle zur Herstellung des Arzneimittels verwendeten Stoffe und das Behältnis.

Die Angaben und Unterlagen zur Qualität der Ausgangsstoffe müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind

Die Monographien des Arzneibuches gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Gegenstände.

§ 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes gilt für Ausgangsstoffe als erfüllt, wenn die Ausgangsstoffe den Vorschriften des Arzneibuches, und soweit darin nicht aufgeführt, denen des Arzneibuches eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften entsprechen. In diesem Fall kann Festlegung und Beschreibung der Prüfung der Qualität durch eine Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt sein.

Wenn jedoch ein im Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode hergestellt wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, für die in der Monographie dieses Arzneibuches eine Prüfung nicht vorgesehen ist, so muß zusätzlich auf diese Verunreinigungen geprüft und die Angabe der zulässigen Übergrenze gefordert werden. Außerdem ist ein geeignetes und dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechendes Prüfverfahren unter Vorlage von Belegen über die Nachweisgrenze oder die Bestimmungsgrenze zu verlangen.

Die Bezugnahme auf ein Arzneibuch dritter Länder ist nur zulässig, wenn der Ausgangsstoff weder im Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben ist. In diesem Fall ist die verwendete Monographie — gegebenenfalls zusammen mit einer unter der Verantwortung des Antragstellers hergestellten Übersetzung — anzufordern.

In begründeten Fällen können vom Antragsteller zusätzliche Spezifikationen und Prüfverfahren mit Angaben zur Präzision und Richtigkeit gegebenenfalls mit Belegen zur Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden, sofern die Anforderungen des Arzneibuches, des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften oder die eines dritten Landes zur Gewährleistung der Qualität entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ausreichen.

2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind

Für die in keinem der oben angeführten Arzneibücher aufgeführten Ausgangsstoffe ist eine Monographie zu fordern. Sie soll entsprechend den Monographien des Deutschen Arzneibuches und bei homöopathischen Arzneimitteln des Homöopathischen Arzneibuches aufgeführt sein. Sind diese Aus-

gangsstoffe jedoch in einem allgemein zugänglichen Werk monographisch beschrieben, reicht ein Hinweis auf diese Monographie aus, wenn sie den folgenden Anforderungen genügt.

Die Monographie für Ausgangsstoffe hat sich auf folgende Punkte zu beziehen, wobei diese Bestimmungen für Behältnisse entsprechend abzuwenden sind:

a) Bezeichnung

Sie muß den Forderungen nach Buchstabe A Nr. 2 des Zweiten Abschnitts dieser Arzneimittelpflichtlinien entsprechen.

b) Beschreibung

Alle notwendigen Qualitätsmerkmale sind mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtspezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben. Außerdem sind Angaben zum chemischen Ablauf der Synthese und eine Beschreibung des Syntheseweges erforderlich, aus denen mögliche Verunreinigungen erkennbar sind. Bei Ausgangsstoffen, die nur durch die Art ihrer Herstellung definiert werden können, muß diese so genau beschrieben sein, daß ein Ausgangsstoff mit gleichbleibender Qualität charakterisiert wird. Bei Ausgangsstoffen für Arzneimittel, die den Bestimmungen des § 49 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, sind auch Beweise hinsichtlich der Molekülstruktur erforderlich. Es müssen alle aus der Entwicklung des Ausgangsstoffes stammenden Daten zu seiner chemischen und physikalischen Charakterisierung angegeben sein.

Für Radionuklide, die in radioaktiven Arzneimitteln enthalten sind, ist die Art des Aktivierungsprozesses und die der chemischen Abtrennung zu nennen.

c) Methoden zum Nachweis der Identität

Sie können in die Prüfungen, wie sie anlässlich der Entwicklung des Ausgangsstoffes verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführten Prüfungen aufgegliedert sein. Die entsprechenden Prüfverfahren müssen eine spezifische und richtige Identitätsbestimmung ermöglichen.

Für Radionuklide ist als Nachweis der Identität zusätzlich die Art und Energie der emittierten Strahlung, die Halbwertszeit oder beides zu fordern.

d) Reinheitsprüfungen

Zu den Reinheitsprüfungen gehören physikalische, chemische und biologische Prüfungen.

Die Reinheitsprüfungen müssen im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen beschrieben sein. Es müssen Grenzwerte und das jeweilige Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze angegeben und belegt werden. Falls zur Qualitätssicherung erforderlich, müssen weitere Qualitätsmerkmale bzw. Reinheitskriterien einschließlich der notwendigen Prüfverfahren angegeben werden.

Bei radioaktiven Stoffen oder Verbindungen müssen die spezifische Aktivität des arzneilich wirksamen Radionuklids in Becquerel je Gramm und Aktivitäten von Beimengungen anderer Radionuklide, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind, sowie Ordnungs- und Massenzahl angegeben sein.

Farbstoffe, die in der geltenden Fassung der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 25. August 1982 (BGBl. I S. 1237) aufgeführt sind, müssen den Reinheitsanforderungen entsprechen.

e) Methoden zur Bestimmung des Gehalts

Sie müssen so beschrieben sein, daß die resultierenden Prüfverfahren bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen nachgearbeitet werden können. Werden besondere Materialien und Geräte verwendet, müssen sie — gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung — eingehend beschrieben sein. Der Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien muß erforderlichenfalls die Beschreibung der Art ihrer Herstellung beigefügt sein. Die Genauigkeit der Prüfverfahren muß durch Angaben zur Präzision und Richtigkeit (Definition nach DIN 55 350 Teil 131) belegt sein. Die Eignung der Prüfverfahren muß aus den Angaben zur Genauigkeit begründet sein. Wenn Prüfverfahren aus einem Arzneibuch verwendet werden, reicht ein entsprechender Hinweis auf die Fundstelle aus, gegebenenfalls muß zusätzlich die Eignung begründet sein.

Soweit ein komplex zusammengesetzter Ausgangsstoff natürlicher Herkunft und dessen Zubereitung, die als Ganzes als wirksamer Bestandteil anzusehen sind, mehrere wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten mit vergleichbarer pharmakologischer Wir-

kung enthält, kann für diese ein gemeinsames Verfahren zur Gehaltsbestimmung akzeptiert werden. Wenn jedoch einzelne wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten eines komplex zusammengesetzten Ausgangsstoffes natürlicher Herkunft verschiedenartige therapeutisch-pharmakologische Wirkungen aufweisen, ist für diese Komponenten oder Gruppe von Komponenten getrennt ein Verfahren zur Gehaltsbestimmung zu fordern.

η) Angaben zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung

Diese Angaben sowie — falls erforderlich — Angaben über die Fristen für die Verwendbarkeit des Ausgangsstoffes sind zu fordern.

4. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind

Für diese Ausgangsstoffe müssen die Angaben und Unterlagen den vorgehenden Forderungen entsprechen. Ausnahmen müssen begründet sein. Es muß sichergestellt sein, daß die Qualität des Fertigarzneimittels durch sie nicht beeinträchtigt wird.

4. Besondere Qualitätsmerkmale

Für solche Qualitätsmerkmale wirksamer Bestandteile, die Einfluß auf die Bioverfügbarkeit haben können, sind Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern.

5. Ungewöhnliche Verunreinigungen

Der Antragsteller hat Angaben über mögliche ungewöhnliche Verunreinigungen zu machen (z. B. Pflanzenbehandlungsmittel, Schadstoffe, Lösungsmittel, Aflatoxine, Ethylenoxid, Schwermetalle) und gegebenenfalls dafür obere Grenzwerte zu spezifizieren und Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze anzugeben und zu belegen.

6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate für repräsentative Chargen und für solche, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

7. Referenzsubstanzen

Soweit Referenzsubstanzen zur Prüfung der Qualität eingesetzt werden, muß ihre Eignung entsprechend der Untersuchung, für die sie eingesetzt werden, begründet und ihre Qualität belegt werden. Die Prüfverfahren sind anzugeben.

8. Behältnisse und Behältnismaterial

a) Die Art des Behältnisses und des Behältnismaterials muß angegeben und seine Eignung unter Berücksichtigung der Forderungen des Arzneibuches und der Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesgesundheitsamtes belegt werden.

b) Ergebnisse von Untersuchungen zum Nachweis der Eignung des Behältnisses bzw. des Behältnismaterials für das Arzneimittel müssen angegeben werden.

c) Spezifikationen und Prüfverfahren für Routineuntersuchungen und Konstruktionszeichnungen, insbesondere von Behältnissen für Aerosole, sind zu fordern.

D. Kontrollmethoden für die Halbfertigware

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen, die an den Halbfertigwaren durchgeführt werden müssen, um eine gleichbleibende Qualität und die ordnungsgemäße Herstellung zu gewährleisten.

Soweit in begründeten Fällen eine Prüfung der Zusammensetzung des Fertigproduktes nicht möglich ist, sind die Kontrolle der Halbfertigware und Angaben zur Validierung des Herstellungsverfahrens zu fordern.

E. Kontrollmethoden für das Fertigprodukt

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 und Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen an dem Fertigprodukt. Die Angaben müssen folgende Anforderungen erfüllen:

1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen

Für jede der nachfolgenden Qualitätsmerkmale sind vom Antragsteller Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern, soweit sie nicht im Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben werden.

a) Allgemeine Merkmale

- Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen.
- gegebenenfalls die Gleichförmigkeit des Gehaltes wirksamer Bestandteile in einzeldosierten Arzneiformen.
- die mechanischen Eigenschaften.

- die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert, Brechungsindex,
- der mikrobiologische Status,
- die organoleptischen Eigenschaften wie Farbe, Geschmack, Geruch und Trübung.

Darüber hinaus müssen bei oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsformen mit wirksamen Bestandteilen, die hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften oder ihrer Bioverfügbarkeit problematisch sind, und bei nichtoral anzuwendenden einzeldosierten Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung der wirksamen Bestandteile in-vitro-Prüfungen auf Freigabe der wirksamen Bestandteile routinemäßig durchgeführt werden. Spezifikationen, die sich aus Ergebnissen der pharmazeutischen Entwicklung ableiten lassen, sind anzugeben. Die Bestimmungsmethode — vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene — und das Analysenverfahren sind zu fordern.

Soweit für Arzneimittel aus Blutbestandteilen keine Kontrollmethoden im Arzneibuch oder in dem Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften festgelegt sind, sind diese so zu fordern, wie sie im Gesetz zum Europäischen Übereinkommen vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs vom 3. Oktober 1962 (BGBl. II S. 1442) aufgeführt sind. Im übrigen müssen die angegebenen Kontrollmethoden bzw. die Prüfverfahren dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

Wenn die physikalischen und chemischen Eigenschaften des weiterverarbeiteten Fertigprodukts bei Dentalpräparaten und zulassungspflichtigen Implantaten, insbesondere zum Ersatz von Körperteilen, die Wirkung bestimmen, sind ergänzend zu qualitativen und quantitativen Untersuchungen am Fertigprodukt die Daten der physikalischen und chemischen Eigenschaften des unter genormten Bedingungen weiterverarbeiteten Fertigprodukts zu fordern.

Bei radioaktiven Arzneimitteln müssen zusätzliche Angaben zur radionuklearen und radiochemischen Reinheit vorliegen; bei Verdünnungen ist eine Angabe der spezifischen Aktivität erforderlich.

b) Spezielle Merkmale

Tabletten

Zerfallszeit:

Überzogene Tabletten

Zerfallszeit: Gleichförmigkeit der Masse des Kernes:

Kapseln

Zerfallszeit:

Magensaftresistente Präparate (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Resistenzzeit in künstlichem Magensaft und die Zerfallszeit in künstlichem Darmsaft:

Präparate mit besonderem Schutzzubehzug (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Prüfung der Eignung des Überzugs:

Präparate zur Injektion und Infusion

Entnehmbares Volumen, Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Prüfung auf Schwebestoffe; Angaben zur Teilchengröße bei Suspensionen und Emulsionen; Sterilität; gegebenenfalls Pyrogenfreiheit, gegebenenfalls Osmolarität.

Pulver für Injektionszwecke

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; Sterilität:

Trinkampullen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung:

Salben

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; gegebenenfalls Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile:

Suspensionen

Resuspendierbarkeit, Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile:

Emulsionen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße:

Zapfchen, Globuli und Rektalkapseln

Angaben zur Teilchengröße suspendierter wirksamer Bestandteile, Schmelztemperatur oder Auflösungszeit der Darreichungsform.

Aerosole

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Beschreibung des Behältnisses; bei Dosieraerosolen Angaben zur Dosis pro Sprühdosis; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile, wenn das Arzneimittel zum Inhalieren bestimmt ist;

Augentropfen, Augensalben und Augenbäder

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Sterilität; gegebenenfalls Prüfung auf Schwebestoffe; gegebenenfalls Osmolarität; bei Suspensionen Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Lösungen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile

a) Die Verfahren zur Prüfung des Fertigarzneimittels.

- die für die Identitäts- und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile bei einer repräsentativen Durchschnittsprobe oder
- die bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten angewandt worden sind,

müssen so beschrieben sein, daß sie nachgeahmt werden können.

In allen Fällen müssen die Spezifikationen für die jeweiligen Qualitätsmerkmale die Herstellung eines Arzneimittels mit gleichbleibender und gesicherter Qualität gewährleisten. Die Prüfverfahren müssen zum Nachweis der Qualität geeignet sein und dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Angaben zur Genauigkeit der Prüfverfahren sind zu fordern, und die Validierung der Prüfverfahren muß belegt sein. Ohne ausreichende Begründung dürfen die zulässigen Toleranzgrenzen der wirksamen Bestandteile im Fertigprodukt $\pm$ fünf Prozent bei der Endkontrolle nicht überschreiten.

b) Bei Mischungen, die komplex zusammengesetzte arzneiliche Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, sind folgende Vorgehensweisen zu akzeptieren:

1. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann der Nachweis für mehrere der wirksamen Bestandteile gemeinsam durchgeführt werden.
2. Ist in begründeten Ausnahmefällen eine quantitative Bestimmung jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann eine gemeinsame Bestimmung durchgeführt werden.
3. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis und eine quantitative Bestimmung der wirksamen Bestandteile nicht möglich, so ist die Qualität über das Herstellungsverfahren lückenlos zu belegen.

c) Die Bestimmung der therapielevanten biologischen Aktivität ist zu fordern, sofern die physikalisch-chemischen Prüfverfahren nicht ausreichen, um Auskunft über die gleichbleibende Qualität zu gewährleisten.

d) Bei komplex gebundenen Radionukliden sind Untersuchungen über die Verteilung der Aktivität auf die verschiedenen Fraktionen zu fordern. Die Bestimmungen können mit Hilfe geeigneter biologischer oder chromatographischer Verfahren durchgeführt werden.

e) Zur Prüfung von Zubereitungen, die der komplexen Bindung von Radionukliden dienen (KdS), sind Angaben entsprechend ihrer jeweiligen Anwendungsform zu fordern. Darüber hinaus sind die für die Komplexbildung notwendigen Komponenten und in vielen Fällen die zugesetzten Reduktionsmittel als wirksame Bestandteile zu betrachten. Es sind auch Beweise für Komplexbildungsfähigkeit und Reduktionsvermögen in der Zubereitung erforderlich. Dafür sind praxiserichte Untersuchungen der Verteilung in verschiedenen Fraktionen mit dem vorgesehenen Radionuklid oder Bioverteilungen der mit dem Radionuklid markierten Zubereitungen geeignet.

f) Bei der Beurteilung der Reinheit von Heilwässern sind jeweils die niedrigsten Grenzwerte aus den Anlagen 1 und 3 der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung vom 1. August 1984 (BGBl. I S. 1036) in ihrer geltenden Fassung zu berücksichtigen. Abweichungen hiervon müssen unter Hinweis auf die toxikologischen bzw. medizinischen Unterlagen begründet sein.

g) Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind, sind die Prüfungen jedes wirksamen Bestandteiles an den hergestellten flüssigen oder festen Zubereitungen mit der höchstmöglichen Konzentration durchzuführen.

3. Prüfung auf sonstige Bestandteile

Soweit erforderlich, sind die sonstigen Bestandteile zu charakterisieren. Für Farbstoffe ist eine Prüfung auf Identität zu fordern.

Für Konservierungsmittel ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen Grenzwertes mit Prüfverfahren und dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze zu fordern. Das gleiche gilt für sonstige Bestandteile, soweit sie eine schädliche Wirkung haben können.

Ebenso ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen und des unteren Grenzwertes mit Prüfverfahren und Angaben zur Genauigkeit für diejenigen Bestandteile zu verlangen, die Einfluss auf die Bioverfügbarkeit eines wirksamen Bestandteiles im Arzneimittel ausüben, es sei denn, daß die Bioverfügbarkeit durch andere geeignete Versuche nachgewiesen wird.

4. Biologische Sicherheitsprüfung

Sind biologische Sicherheitsprüfungen, insbesondere nach dem Arzneibuch, routinemäßig zur Prüfung der Qualität erforderlich, müssen entsprechende Unterlagen vorliegen.

5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate repräsentativer Chargen und solcher, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

F. Haltbarkeitsversuche

Dem Antrag auf Zulassung müssen gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 14 des Arzneimittelgesetzes folgende Angaben beigefügt sein:

Für die Dauer der Haltbarkeit sind alle notwendigen Qualitätsmerkmale mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtpezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben.

Die Haltbarkeitsversuche müssen anhand von Untersuchungsergebnissen mindestens dreier Chargen bei neuen Stoffen nach § 49 des Arzneimittelgesetzes bzw. mindestens zweier Chargen bei bekannten Stoffen so beschrieben sein, daß die vom Antragsteller vorgesehene Haltbarkeitsdauer abgeleitet werden kann. Der Antragsteller muß die bis zum Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer geltenden zulässigen Toleranzbereiche der spezifizierten Qualitätsmerkmale im Endprodukt anhand von Haltbarkeitsuntersuchungen vorgeschlagen und begründet haben. Durch Untersuchungen müssen die Aufbewahrungsfristen der rekonstituierten Darreichungsformen und — soweit erforderlich — des Arzneimittels nach Anbruch des Behältnisses belegt und begründet sein.

Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile sind für mindestens zwei Chargen jeder oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende einzeldosierte Darreichungsformen mit verzögerter Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile im Rahmen der Haltbarkeitsversuche zu fordern.

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigarzneimittel Abbauprodukte bilden, so müssen für die vorgesehene Haltbarkeitsdauer deren obere Grenzwerte und Prüfverfahren mit dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden.

Kann eine qualitative und quantitative Qualitätskontrolle bei Fertigarzneimitteln nicht durchgeführt werden und soll deshalb die Qualität nur durch das Herstellungsverfahren gewährleistet werden, so sind solche Unterlagen zu fordern, die die Haltbarkeitsprüfungen auf physikalische und organoleptische Prüfungen beschränken, vorausgesetzt, die beanspruchte Dauer der Haltbarkeit beträgt weniger als ein Jahr.

Werden bei Fertigarzneimitteln, die komplex zusammengesetzte arzneilich wirksame Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, vom Antragsteller als Stabilitätsnachweis für das Endprodukt lediglich die Haltbarkeitsdaten von Versuchen, bei denen die wirksamen Bestandteile einzeln in der jeweiligen Matrix geprüft werden, vorgelegt, so ist eine Begründung dafür zu fordern, weshalb eine Stabilitätsprüfung des Endproduktes nicht möglich erscheint. Zusätzlich ist der organoleptische Nachweis dafür zu verlangen, daß Interaktionen nicht zu erwarten sind.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von Arzneimitteln und Behältnis einschließlich Verschlussmaterialien in allen Fällen zu fordern, in denen ein solches Risiko anzunehmen ist, insbesondere wenn es sich um Parenteralia oder Aerosole zur Inhalation handelt.

Ergebnisse der Prüfung auf Haltbarkeit eines wirksamen Bestandteils als solchem sind bei neuen Stoffen entsprechend § 49 des Arzneimittelgesetzes zu fordern.

Es muß gefordert werden, daß aus den Analyseergebnissen eine Schlußfolgerung über Haltbarkeit des Fertigproduktes abgeleitet

werden kann und belegt ist. Die Notwendigkeit für Schutzmaßnahmen bei Lagerung und Aufbewahrung muß daraus begründbar sein.

Wirksame Bestandteile homöopathischer Arzneimittel. Die als Urtinkturen, Lösungen oder als Verreibungen des tiefst herstellbaren Verdünnungsgrades eingesetzt werden, sind solange haltbar, wie die Anforderungen der jeweiligen Monographie erfüllt sind. Für alle höheren Verdünnungsgrade gilt eine Haltbarkeit von fünf Jahren. Dies gilt nicht, wenn in Einzelfällen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ein anderes Vorgehen erforderlich ist.

Prüfungen auf die haltbarkeitsrelevanten allgemeinen und speziellen Merkmale der Darreichungsform sind zu fordern.

G. Andere Qualitätsunterlagen

Alle Untersuchungen, die für die Sicherung der Qualität eines Arzneimittels notwendig sind, die aber bisher nicht aufgeführt wurden, sind an dieser Stelle zu fordern, insbesondere:

— Angaben und Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit wie:

a) Zusammensetzung der geprüften Formulierung und Angabe des Referenzarzneimittels, bzw. der Zusammensetzung der als Referenz benutzten Formulierung,

b) die verwendeten Prüfverfahren und deren Genauigkeit,

c) Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der wirksamen Bestandteile des Referenzarzneimittels,

— Angaben und Untersuchungen zur Kompatibilität, wenn der Antragsteller die Mischung seines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln empfiehlt.

Dritter Abschnitt

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

An die Angaben und Unterlagen, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen muß folgendes hervorgehen:

1. die Toxizität des Arzneimittels, insbesondere seine unerwünschten Wirkungen unter den für ihre Anwendung am Menschen vorgesehenen Bedingungen. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zum Therapieziel bewertet sein.

2. Die pharmakologischen Eigenschaften. Diese müssen in qualitativer und quantitativer Hinsicht im Verhältnis zur vorgesehenen Anwendung am Menschen bewertet sein.

3. Zielsetzung, Planung, Methodik und Durchführung der Untersuchungen müssen aus den Unterlagen ersichtlich sein. Die Aussagefähigkeit der Versuche ist in bezug sowohl auf das Untersuchungsziel als auch auf das Therapieziel zu bewerten. Soweit angemessen, müssen sowohl bei der Planung als auch bei der Auswertung geeignete biometrische Verfahren angewandt sein.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen müssen in Form von Berichten über die Prüfungen vorliegen. Sie müssen biometrisch ausgewertet und bewertet sein, soweit möglich und sinnvoll. Bei der Durchführung der Untersuchungen aufgetretene Abweichungen vom Prüfplan müssen dokumentiert und bewertet sein.

Die abschließende Gesamtbeurteilung soll die Schlußfolgerungen, die aus den Ergebnissen der Untersuchungen gezogen werden können, darlegen und begründen. Die pharmakologisch-toxikologischen Befunde sollen unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur diskutiert sein, insbesondere soll ein Vergleich mit ähnlichen bereits bekannten Stoffen erfolgt sein.

Auf wesentliche Probleme, die durch vorliegende Untersuchungsbefunde aus der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung experimentell nicht geklärt werden konnten oder sich aus klinischen Beobachtungen ergeben haben, soll eingegangen sein. Bei ungeklärten Problemen muß dargelegt sein, welchen Stellenwert diese für die Gesamtbeurteilung besitzen und wie sie gegebenenfalls gelöst werden können.

B. Toxikologische Unterlagen

Den Angaben und Unterlagen sind beizufügen:

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)

Die Prüfungen der akuten Toxizität haben die qualitative und quantitative Prüfung eines oder mehrerer Stoffe auf schädliche Wirkungen nach einmaliger Gabe zum Ziel, um Hinweise auf verträgliche Dosierungen für den Menschen zu erhalten.

Art und Umfang der Prüfungen sollen eine Voraussage über mögliche schädliche Wirkungen bei der Anwendung des Arzneimittels beim Menschen erlauben. Dabei sollen die Erkenntnisse insbesondere eine Bewertung zulassen über die

funktionellen und morphologischen Schädigungen am Gesamtorganismus, an den Organsystemen, an den Organen und am Applikationsort unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Schädigungen, ggf. ihrer Reversibilität und Irreversibilität.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang I (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987 S. 1) durchgeführt worden sind.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subchronische und chronische Toxizität)

Die Prüfungen der Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, funktionelle und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirksamen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Die wiederholte Verabreichung kann sich unter Berücksichtigung der für den Menschen vorgesehenen Behandlungsdauer über mehrere Tage bis zu sechs Monaten, in besonders begründeten Fällen auch länger, erstrecken haben.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang I (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

3. Embryonale/fotale Toxizität, Fertilität (Reproduktionstoxizität)

Die Prüfungen haben zum Ziel, die Auswirkungen eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile auf die Reproduktion zu erfassen. Die Untersuchungen und ihre Ergebnisse sollen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Menschen ausgewertet und bewertet werden.

Art und Umfang der Untersuchungen sollen Wirkungen erfassen auf:

- die Entwicklung und Reifung der Gameten,
- das Paarungsverhalten,
- die Befruchtung,
- die Embryonalentwicklung,
- die Fotalentwicklung,
- die Geburt,
- die Postnatalentwicklung.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang II (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

4. Mutagenes Potential

Ziel der Mutagenitätsprüfung ist es, Informationen darüber zu erhalten, ob von dem Arzneimittel vererbare Veränderungen im genetischen Material menschlicher Keimzellen und Somaellen hervorgerufen werden können. Art und Umfang von Mutagenitätsprüfungen sollen Gen- und Chromosomenmutationen erfassen.

Es steht eine Vielzahl von Prüfmethoden zur Verfügung, die genetische Effekte an pro- und eukaryoten Zellkulturen und Säugetieren nachweisen können.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang II (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987 S. 1) durchgeführt worden sind.

5. Tumorerzeugendes Potential

Die Prüfungen haben zum Ziel, das tumorerzeugende Potential eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile unter Berücksichtigung von biologischen Abbauprodukten, Zersetzungsprodukten oder anderen Verunreinigungen zu erfassen. Die Untersuchungen sollen eine Einschätzung der tumorerzeugenden Wirkung auf den Menschen ermöglichen.

Bei hinreichender wissenschaftlicher Begründung kann die Prüfung auf tumorerzeugendes Potential auf eine Säugetierart beschränkt werden.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang III (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit eines Arzneimittels muß für alle Orte der vorgesehenen Anwendung oder naheliegenden Fehl-anwendung untersucht sein.

Verträglichkeitsuntersuchungen sollen mit der für die Anwendung am Menschen vorgesehenen Darreichungsform, in

der angemeldeten Zusammensetzung und unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen geprüft sein. Bei allen lokalen Verträglichkeitsprüfungen soll als Kontrolle die wirkstofffreie Formulierung dienen.

Bei Stoffen, die beim Menschen zur lokalen Anwendung auf Haut oder Schleimhaut vorgesehen sind, müssen Ergebnisse von Untersuchungen zur Penetration und Permeation und der sich daraus ergebenden systemischen Verfügbarkeit vorliegen. Diese müssen durch möglichst großflächige Anwendung auf intakter und auf geschädigter Haut sowie auf Schleimhaut ermittelt sein.

Die lokalen Wirkungen auf der Haut oder Schleimhaut bei wiederholter Anwendung des Arzneimittels müssen untersucht sein. Wenn es erforderlich erscheint, sollen Untersuchungen zur Photosensibilisierung und Phototoxizität durchgeführt sein.

Untersuchungen auf sensibilisierende Eigenschaften des Arzneimittels beziehungsweise seiner Bestandteile müssen durchgeführt sein.

7. Biotechnologisch hergestellte Produkte

Auch bei biotechnologisch hergestellten Produkten ist das Ziel der vorklinischen Prüfung, das Potential unerwünschter Wirkungen aufzudecken. Dabei soll begründet sein, inwieweit Besonderheiten zu Abweichungen in den Nummern 1 bis 6 beschriebenen Prüfungen zu anderen Prüfschemata oder Prüfumfängen führen. Dabei soll berücksichtigt sein, welche erwünschten oder unerwünschten Reaktionen in bestimmten Spezies hervorgerufen werden können und mit welcher Immuntoleranz in bestimmten Spezies zu rechnen ist.

C. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterlagen

1. Pharmakodynamik

Untersuchungen zur Pharmakodynamik haben zum Ziel, das Wirkungsspektrum eines Stoffes im Hinblick auf Änderungen von Körper- und Organfunktionen sowie Änderungen des Verhaltens zu ermitteln. Dies schließt Untersuchungen am Tier ein.

Die Wahl der Modelle muß begründet sein. Eignung und Aussagefähigkeit dieser Modelle sollen mit geeigneten Maßnahmen, erforderlichenfalls durch Parallelversuche mit bekannten Wirkstoffen, kontrolliert werden.

Die Untersuchungen dürfen sich nicht nur auf die prospektiv erwünschten Wirkungen beziehen; auch Wirkungen auf vitale Funktionen (allgemeine Pharmakodynamik) müssen erfaßt sein. Art, Ausmaß und Dosis- bzw. Konzentrationsabhängigkeit und zeitlicher Verlauf der mit dem zu prüfenden Stoff und der Vergleichssubstanz erzielten Wirkungen müssen beschrieben sein.

Die ermittelten Wirkungen müssen im Hinblick auf die beabsichtigte Verwendung des Arzneimittels auf Untersuchungen, die eine Hypothesenbildung über den therapeutischen Wirkungsmechanismus erlauben und auf die zu erwartenden Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) bewertet sein. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen soll ins Verhältnis gesetzt und bewertet sein mit dem Ziel, Hinweise auf verträgliche Dosierungen beim Menschen zu erhalten.

Wurden Modelle verwendet, in denen der Wirkstoff verändert (metabolisiert) sein kann, so soll untersucht sein, ob die beobachteten Wirkungen auf den Wirkstoff oder seine Metabolite zurückzuführen sind. Bei der Bewertung solcher Untersuchungen sollen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche berücksichtigt sein.

Ist eine wiederholte Anwendung des Arzneimittels vorgesehen, so ist die Prüfung der Wirkungen bei wiederholter Anwendung zu fordern. Die Prüfung muß qualitative und quantitative Veränderungen der Wirkungen berücksichtigen. Bei der Bewertung solcher Veränderungen müssen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche einbezogen sein. Die Bedingungen, unter denen nach wiederholter Anwendung Änderungen von Wirkungen beobachtet wurden, müssen beschrieben und im Hinblick auf die vorgesehene Art und Dauer der Anwendung des Arzneimittels bewertet sein.

2. Pharmakokinetik

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Tier nach einmaliger und wiederholter Gabe haben zum Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte. Die Untersuchungen können mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes durchgeführt sein.

Es müssen Daten vorliegen, die die zeitabhängige Verteilung in den wichtigsten Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten im Hinblick auf die vorgesehene Anwendung am Menschen belegen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 83/571/EWG, Anhang IV (ABl. EG Nr. L 132 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

Vierter Abschnitt

Klinische Prüfung

An die Angaben und Unterlagen über die Ergebnisse der klinischen Prüfung, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, inwieweit die Planung, Methodik, Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Untersuchungen nach den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16 617) durchgeführt worden sind. Falls von diesen Grundsätzen abgewichen wurde, so ist dies zu begründen.

Aus den Ergebnissen der klinischen Prüfung muß folgendes hervorgehen:

1. Die erwünschten Wirkungen und die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Behandlung, Vorbeugung oder Diagnostik.
2. Die Risiken einschließlich Nebenwirkungen, gegebenenfalls nach Art, Schwere, Reversibilität und Häufigkeit.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung müssen hinsichtlich des Verhältnisses von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen bewertet sein. Die Bewertung muß erkennen lassen, daß die Risiken im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen für den zukünftigen Patienten vertretbar erscheinen.

B. Spezielle Anforderungen an die Unterlagen

1. Klinisch-pharmakologische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels am Menschen ermöglichen, pharmakologische Wirkungen im Hinblick auf das Anwendungsgebiet aufzeigen sowie das Verhalten eines Stoffes im Organismus beschreiben.

Es sollen die Ergebnisse von Untersuchungen zu folgenden Punkten vorliegen:

1. Pharmakodynamik

Darstellung aller beobachteten Wirkungen nach Art und Ausprägungsgrad

a) Dosis-Wirkungs-Beziehungen

(Beziehungen zwischen Dosen, Stoffkonzentrationen — gegebenenfalls auch von aktiven Metaboliten — und Wirkungen: Ermittlung des voraussichtlich für die therapeutische Anwendung geeigneten Dosisbereiches)

b) Zeit-Wirkungs-Beziehungen

(Auftreten, maximale Ausprägung sowie Abklingen der beobachteten Wirkungen in zeitlicher Abhängigkeit von der Gabe; Einfluß der Behandlungsdauer auf Art und Ausmaß von Wirkungen (z. B. Toleranz, Abhängigkeit))

c) Organwirkungen

(Beeinflussung der bei therapeutischer Anwendung wesentlichen beziehungsweise der vital bedeutsamen Organe oder Organsysteme)

Überlegungen zum Wirkungsmechanismus sind darzulegen.

2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Menschen haben das Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte.

Aus Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit soll sich ergeben, mit welcher Geschwindigkeit und in welcher Menge ein wirksames Agens die systemische Zirkulation oder den Wirkort erreicht, nachdem das Arzneimittel in der endgültigen, in Verkehr zu bringenden galenischen Form angewendet wurde.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 87/176/EWG, Anhang XII (Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen) und Anhang X (Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit) (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987) durchgeführt worden sind.

3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nach mehrfacher Gabe

Ist das Arzneimittel zur wiederholten Anwendung bestimmt, so müssen Untersuchungen wie unter Nummer 1 (Pharmakodynamik) und Nummer 2 (Pharmakokinetik und gegebenenfalls Bioverfügbarkeit) unter wiederholter Anwendung vorliegen. Diese müssen erkennen lassen, ob Art und Ausmaß der Wirkung oder die Werte der pharmakokinetischen Zielgrößen sich unter wiederholter Anwendung verändern.

4. Wechselwirkungen

Ist zu erwarten, daß pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, wenn das Arzneimittel in Verbindung mit anderen Mitteln angewendet wird, so sind die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen vorzulegen.

Sofern diese Unterlagen ganz oder teilweise fehlen, muß dies begründet sein.

II. Klinisch-therapeutische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit in dem vorgesehenen Dosisbereich ermöglichen.

Der Nachweis einer pharmakodynamischen Wirkung am Menschen reicht allein nicht aus, um daraus auf eine therapeutische Wirksamkeit zu schließen.

In besonderen Fällen kann es ausreichen, wenn für die Beurteilung plausible klinische Modelle herangezogen und Prüfungsergebnisse im Hinblick auf klinische Indikatoren vorgelegt werden, die das Erreichen des Therapiezieles wahrscheinlich machen.

Die Prüfungsdauer sollte der Krankheit und dem Indikationsanspruch angepaßt werden.

1. Angaben zu den einzelnen Studien

Für jede klinisch-therapeutische Studie ist ein Prüfplan nach Nummer 2.5 einschließlich des Prüfbogens und ein Bericht nach Nummer 4.1 der Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16 617) vorzulegen.

2. Zusammenfassende Angaben

In einer Übersicht über die klinisch-therapeutische Erprobung müssen die Ergebnisse aller Studien — gegliedert nach Indikationen — zusammengestellt und bewertet sein.

Die Zusammenstellung soll in tabellarischer Form die wichtigsten Informationen (Prüfziel, Prüfmethode, Medikation, Prüfdauer, Anzahl der Patienten, Erfolgskriterium und Ergebnisse) zu den einzelnen Studien und zusätzlich sinnvolle studienübergreifende summarische Angaben enthalten, insbesondere:

- Anzahl der Prüfer, aufgeteilt nach Prüfländern,
- Charakterisierung der Patienten nach Gruppenmerkmalen (Anzahl, ethnische Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht, Art, Schwere beziehungsweise Stadium der behandelten Krankheit, Art und Ergebnisse etwaiger Vorbehandlung, Begleitkrankheiten und vorbestehende Organschäden),
- Prüfmethode (Versuchsanlage, Prüfziele, Erfolgskriterien, Meß- und Beobachtungsverfahren),
- Angaben zum Prüfpräparat und den Vergleichsmaßnahmen (Darreichungsform, Applikationsweise),
- Dauer der Prüfung,
- Dosierungsschema für Prüfpräparat und Vergleichsmaßnahmen (Einzel- und Tagesdosen, Dosierungsrhythmus),
- begleitende medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie,
- erwünschte Wirkungen (Art und Ausmaß),
- unerwünschte Wirkungen (Art, Häufigkeit, Reversibilität und Schwere),
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
- Prüfungsabbrüche (Anzahl der Patienten, Begründung).

Die Bewertung soll unter Berücksichtigung biometrischer Aspekte auf der Grundlage der Einzelberichte und aller vorher geschilderter Daten den voraussichtlichen therapeutischen Wert des Präparates bei den beanspruchten Indikationen und die mit seiner Anwendung verbundenen Risiken erörtern.

Falls das Arzneimittel gegen Vergleichsmaßnahmen (Vergleichspräparate) geprüft wurde, sollen deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vergleichend in die Bewertung einbezogen werden. Sind in einzelnen Prüfungen oder an einzelnen Prüfstellen klinisch relevante Abweichungen von den durchschnittlichen Ergebnissen aufgetreten, so müssen die mutmaßlichen Gründe diskutiert werden.

Anhand der vergleichenden Daten soll auch dargelegt sein, wie sich das geprüfte Arzneimittel in das bisher verfügbare Therapiespektrum einfügt. In die Bewertung sind Erkenntnisse aus Ländern, in denen sich das Arzneimittel bereits im Verkehr befindet, insbesondere Erkenntnisse über Risiken einschließlich möglicher Abhängigkeitsentwicklung im Verhältnis zu verbrauchten Tagesdosen, einzubeziehen.

Fünfter Abschnitt

Abweichende Anforderungen an die Unterlagen

Abweichend von den Anforderungen des Dritten und Vierten Abschnitts gilt folgendes:

1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Bei Arzneimitteln, die einen bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes eingereicht wurde, eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. Für neue Arzneimittel mit bekannten Stoffen müssen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen gefordert werden, soweit sie in der Liste des Bundesgesundheitsamtes nach § 26 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes bekanntgemacht sind.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von

- kontrollierten Studien,
- nicht kontrollierten Studien,
- Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes)
- Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z. B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften.

Soweit die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für den Menschen sich in hinreichendem Maße aus dem Erkenntnismaterial ergeben, können keine neuen Untersuchungen gefordert werden; insbesondere ist dann die Vorlage von Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische Versuche nicht erforderlich. Vorhandene Untersuchungsergebnisse sind jedoch vorzulegen.

Wurden Verfahren und Methodik seit Durchführung der Untersuchungen fortentwickelt, muß dies bei der Bewertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.

Die allgemeinen Anforderungen an die Angaben zu jeder Studie, wie sie im Dritten und Vierten Abschnitt, Teil A, dieser Richtlinien beschrieben sind, gelten entsprechend.

2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen

Der Antragsteller hat nach § 22 Abs. 3a des Arzneimittelgesetzes bei Kombinationspräparaten für jedes Anwendungsgebiet zu begründen, daß jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Empfehlung des Rates der Europäischen Gemeinschaften (83/571/EWG) zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen, Anhang V (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11), ist bei der Bewertung zu berücksichtigen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang IV (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

Unbeschadet der für die Einzelstoffe jeweils vorzulegenden Unterlagen sind für Stoffkombinationen Unterlagen entsprechend den nachfolgenden Bestimmungen zu fordern.

- a) Für eine Kombination von neuen Stoffen sind Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes nach den vorstehenden Bestimmungen dieser Richtlinien zu fordern. Das gleiche gilt für Kombinationen von neuen mit bekannten Stoffen.
- b) Bei einer neuen Kombination aus bekannten Stoffen sind gemäß den vorstehenden Bestimmungen erstellte Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes grundsätzlich zu fordern, es sei denn, daß Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus dem zur Verfügung gestellten Erkenntnismaterial bestimmt werden können.
- c) Bei bekannten Kombinationen bekannter Stoffe gelten die Regelungen über „Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff“ des 1. Unterabschnitts entsprechend.

3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen

Bei Arzneimitteln der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen ist das wissenschaftliche Erkenntnismaterial entsprechend dem Selbstverständnis und der Eigenerfahrung der jeweiligen Therapierichtung zu bewerten. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Vorbeugungsmittel

Bei Arzneimitteln im Sinne des § 44 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, die allgemein bekannt sind und nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind die Anforderungen dieser Richtlinien entsprechend dem Indikationsanspruch anzuwenden mit der Folge, daß bei Arzneimitteln zur Stärkung oder Kräftigung, zur Besserung des Wohlbefindens, zur Unterstützung der Organfunktionen oder zur Vorbeugung auch tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwertet werden kann. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel

Auf Dentalarzneimittel finden die Bestimmungen des Dritten und Vierten Abschnittes unter Berücksichtigung deren Eigenheiten entsprechende Anwendung. Für die Prüfung der Eignung sollen für die physikalischen und chemischen Eigenschaften die entsprechenden DIN-Normen, CEN-Normen oder ISO-Standards verwendet werden.

6. Anforderungen an die Unterlagen für Hilfsstoffe

Für einen Hilfsstoff, der zum ersten Mal auf pharmazeutischem Gebiet angewendet wird, finden die Vorschriften dieser Richtlinien entsprechende Anwendung.

TEXTO 4

"Berufsordnung für die deutschen Ärzte (Pharm Ind n. 11, 1988".

Código profesional de Médicos.

Berufsordnung für die deutschen Ärzte

Aufgrund der Beschlüsse des 79. Deutschen Ärztetages 1976 und gemäß den Änderungen der Ärzttage 1977, 1979, 1983 und 1985 wird nachfolgend die Berufsordnung für die deutschen Ärzte in der zur Zeit gültigen Fassung veröffentlicht:

Gelöbnis

Für jeden Arzt gilt folgendes Gelöbnis:

„Bei meiner Aufnahme in den ärztlichen Berufsstand gelobe ich feierlich, mein Leben in den Dienst der Menschlichkeit zu stellen.

Ich werde meinen Beruf mit Gewissenhaftigkeit und Würde ausüben. Die Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit meiner Patienten soll oberstes Gebot meines Handelns sein.

Ich werde alle mir anvertrauten Geheimnisse auch über den Tod des Patienten hinaus wahren.

Ich werde mit allen meinen Kräften die Ehre und die edle Überlieferung des ärztlichen Berufes aufrechterhalten und bei der Ausübung meiner ärztlichen Pflichten keinen Unterschied machen weder nach Religion, Nationalität, Rasse noch nach Parteizugehörigkeit oder sozialer Stellung.

Ich werde jedem Menschenleben von der Empfängnis an Ehrfurcht entgegenbringen und selbst unter Bedrohung meine ärztliche Kunst nicht in Widerspruch zu den Geboten der Menschlichkeit anwenden.

Ich werde meinen Lehrern und Kollegen die schuldige Achtung erweisen. Dies alles verspreche ich feierlich auf meine Ehre.“

§ 1: Berufsausübung

(1) Der Arzt dient der Gesundheit des einzelnen Menschen und des gesamten Volkes. Der ärztliche Beruf ist kein Gewerbe. Er ist seiner Natur nach ein freier Beruf. Der ärztliche Beruf verlangt, daß der Arzt seine Aufgabe nach seinem Gewissen und nach den Geboten der ärztlichen Sitte erfüllt.

(2) Aufgabe des Arztes ist es, das Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen sowie Leiden zu lindern. Der Arzt übt seinen Beruf nach den Geboten der Menschlichkeit aus. Er darf keine Grundsätze anerkennen und keine Vorschriften oder Anweisungen beachten, die mit seiner Aufgabe nicht vereinbar sind oder deren Befolgung er nicht verantworten kann.

(3) Der Arzt ist verpflichtet, seinen Beruf gewissenhaft auszuüben und dem ihm im Zusammenhang mit dem Beruf entgegengebrachten Vertrauen zu entsprechen.

(4) Der Arzt muß sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten durch eine bei der Ärztkammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.

Anm. d. Verf.:

„§ 1 Abs. 4 der Berufsordnung für die Deutschen Ärzte wurde auf dem 91. Deutschen Ärztetag im Mai 1988 von einer „Sollvorschrift“ in eine „Mußvorschrift“ umgeändert. (§ 1 der Berufsordnung für die Deutschen Ärzte ist in der neuen Fassung abgedruckt.)

(5) Die Erzeugung von menschlichen Embryonen zu Forschungszwecken sowie der Centrifugentransfer an Embryonen sind verboten. Grundsätzlich verboten ist auch die Forschung an menschlichen Embryonen. Der Arzt muß sich vor der Durchführung der Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.

(6) Bei durchzuführenden Beratungen nach den Absätzen (4) und (5) ist die Deklaration des Weltärztebundes von 1964 (Helsinki) in der revidierten Fassung von 1975 (Tokio) und von 1983 (Venedig) zugrunde zu legen.

(7) Der Arzt ist verpflichtet, sich über die für die Berufsausübung geltenden Vorschriften zu unterrichten und sie zu beachten.

(8) Der Arzt darf seinen Beruf nicht im Umherziehen ausüben. Er darf individuelle ärztliche Beratung oder Behandlung weder brieflich noch in Zeitungen oder Zeitschriften noch im Fernsehen oder Tonrundfunk durchführen.

(9) Der Arzt ist in der Ausübung seines Berufes frei. Er kann die ärztliche Behandlung ablehnen, insbesondere dann, wenn er der Überzeugung ist, daß das notwendige Vertrauensverhältnis zwischen ihm und dem Patienten nicht besteht. Seine Verpflichtung, in Notfällen zu helfen, bleibt hiervon unberührt.

(10) Ärzte sollen sich in der Regel nur durch Ärzte des gleichen Gebietes vertreten lassen.

§ 2: Schweigepflicht

(1) Der Arzt hat über das, was ihm in seiner Eigenschaft als Arzt anvertraut oder bekannt geworden ist, zu schweigen. Dazu gehören auch schriftliche Mitteilungen des Patienten, Aufzeichnungen über Patienten, Röntgenaufnahmen und sonstige Untersuchungsbefunde.

(2) Der Arzt hat die Pflicht zur Verschwiegenheit auch seinen Familienangehörigen gegenüber zu beachten.

(3) Der Arzt hat seine Mitarbeiter und die Personen, die zur Vorbereitung auf den Beruf an der ärztlichen Tätigkeit teilnehmen, über die gesetzliche Pflicht zur Verschwiegenheit zu belehren und dieses schriftlich festzuhalten.

(4) Der Arzt ist zur Offenbarung befugt, soweit er von der Schweigepflicht entbunden worden ist oder soweit die Offenbarung zum Schutze eines höheren Rechtsgutes erforderlich ist. Gesetzliche Aussage- und Anzeigepflichten bleiben unberührt.

(5) Der Arzt ist auch dann zur Verschwiegenheit verpflichtet, wenn er im amtlichen oder privaten Auftrag eines Dritten tätig wird, es sei denn, daß dem Betroffenen vor der Untersuchung oder Behandlung bekannt ist oder eröffnet wurde, inwieweit die von dem Arzt getroffenen Feststellungen zur Mitteilung an Dritte bestimmt sind.

(6) Wenn mehrere Ärzte gleichzeitig oder nacheinander denselben Patienten untersuchen oder behandeln, so sind sie untereinander von der Schweigepflicht insoweit befreit, als das Einverständnis des Patienten anzunehmen ist.

(7) Zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde nur soweit mitgeteilt werden, als dabei die Anonymität des Patienten gesichert ist oder dieser ausdrücklich zustimmt.

§ 3: Zusammenarbeit der Ärzte

(1) Der Arzt ist zu kollegialer Zusammenarbeit mit denjenigen Ärzten verpflichtet, die gleichzeitig oder nacheinander denselben Patienten behandeln.

(2) Der Arzt ist verpflichtet, einen weiteren Arzt hinzuziehen oder den Patienten an einen anderen Arzt zu überweisen, wenn dies nach seiner ärztlichen Erkenntnis angezeigt erscheint und der Patient einverstanden oder sein Einverständnis anzunehmen ist.

Den Wunsch des Patienten oder seiner Angehörigen, einen weiteren Arzt zuzuziehen oder einem anderen Arzt überwiesen zu werden, soll der behandelnde Arzt in der Regel nicht ablehnen.

(3) Überweist der Arzt den Patienten an einen anderen Arzt, so hat er ihm die erhobenen Befunde zu übermitteln und ihn über die bisherige Behandlung zu informieren, es sei denn, daß der Patient etwas anderes bestimmt. Dies gilt insbesondere auch bei der Krankenhauszuweisung und Krankenhausentlassung. Originalunterlagen sind zurückzugeben.

§ 4: Verpflichtung zur Weiterbildung

Der zur Weiterbildung ermächtigte Arzt hat im Rahmen der gegebenen Möglichkeiten einen ärztlichen Mitarbeiter unbeschadet dessen Pflicht, sich selbst um eine Weiterbildung zu bemühen, in dem gewählten Weiterbildungsgang nach Maßgabe der Weiterbildungsordnung weiterzubilden.

§ 5: Erhaltung des ungeborenen Lebens

Der Arzt ist grundsätzlich verpflichtet, das ungeborene Leben zu erhalten. Der Schwangerschaftsabbruch unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen. Der Arzt kann nicht gegen sein Gewissen gezwungen werden, einen Schwangerschaftsabbruch vorzunehmen.

§ 6: Sterilisationen

Sterilisationen sind aus medizinischen, genetischen oder sozialen Gründen zulässig.

§ 6a: In-vitro-Fertilisation, Embryotransfer

Die künstliche Befruchtung einer Eizelle außerhalb des Mutterleibes und die anschließende Einführung des Embryos in die Gebärmutter ist als Maßnahme zur Behandlung der Sterilität eine ärztliche Tätigkeit und nur im Rahmen der von der Ärztekammer als Bestandteil der Berufsordnung beschlossenen Richtlinien¹⁾ zulässig.

Jeder Arzt, der diese Maßnahme durchführen will und für sie die Gesamtverantwortung trägt, hat sein Vorhaben der Ärztekammer anzuzugeben. Diese muß prüfen, ob die berufsrechtlichen Anforderungen erfüllt sind.

Kein Arzt kann gegen seinen Willen verpflichtet werden, an einer In-vitro-Fertilisation oder einem Embryotransfer mitzuwirken.

§ 7: Fortbildung

(1) Der Arzt, der seinen Beruf ausübt, ist verpflichtet, sich beruflich fortzubilden und sich dabei über die für seine Berufsausübung jeweils geltenden Bestimmungen zu unterrichten.

(2) Geeignete Mittel der Fortbildung sind insbesondere:

a) Teilnahme an allgemeinen oder besonderen Fortbildungsveranstaltungen (Kongresse, Seminare, Übungsgruppen, Kurse, Kolloquien).

b) Klinische Fortbildung (Vorlesungen, Visiten, Demonstrationen und Übungen).

c) Studium der Fachliteratur.

d) Inanspruchnahme audiovisueller Lehr- und Lernmittel.

(3) Der Arzt hat in dem Umfang von den aufgezeigten Fortbildungsmöglichkeiten Gebrauch zu machen, wie es zur Erhaltung und Entwicklung der zur Ausübung seines Berufs erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist.

(4) Der Arzt muß eine den Absätzen (1) bis (3) entsprechende Fortbildung gegenüber der Ärztekammer in geeigneter Form nachweisen können.

§ 8: Haftpflichtversicherung

Der Arzt ist verpflichtet, sich hinreichend gegen Haftpflichtansprüche im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit zu versichern.

§ 9: Ausübung der Praxis

(1) Die Ausübung des ärztlichen Berufes in eigener Praxis ist an die Niederlassung gebunden. Dies ist durch ein Praxisschild entsprechend § 27 kenntlich zu machen. Ort und Zeitpunkt der Niederlassung sowie jede Veränderung hat der Arzt der Ärztekammer unverzüglich mitzuteilen.

(2) Dem Arzt ist es nicht gestattet, an mehreren Stellen Sprechstunden abzuhalten. Die Ärztekammer kann, soweit es die Sicherstellung der ärztlichen Versorgung der Bevölkerung erfordert, die Genehmigung für Zweigpraxis (Sprechstunde) erteilen.

(3) Der Arzt ist verpflichtet, seine Sprechstunde nach den örtlichen und fachlichen Gegebenheiten seiner Praxis festzusetzen und die Sprechstunden auf einem Praxisschild bekanntzugeben.

¹⁾ Die Richtlinien zur Durchführung von In-vitro-Fertilisation (IVF) und Embryotransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität wurden im Heft 22 vom 29. Mai 1983 des „Deutschen Ärzteblattes“ auf den Seiten 1691-1698 veröffentlicht.

- (5) Die Praxis eines verstorbenen Arztes kann zugunsten seiner Witwe oder eines unterhaltsberechtigten Angehörigen in der Regel bis zur Dauer von drei Monaten nach dem Ende des Kalenderjahres durch einen anderen Arzt fortgesetzt werden.
- (6) Die Beschäftigung eines ärztlichen Mitarbeiters setzt die Leitung der Praxis durch den niedergelassenen Arzt voraus. Sie ist der Ärztekammer anzuzeigen.

§ 18: Verbot der Zuweisung gegen Entgelt

Dem Arzt ist es nicht gestattet, für die Zuweisung von Patienten oder Untersuchungsmaterial ein Entgelt oder andere Vorteile sich versprechen oder gewähren zu lassen oder selbst zu gewähren.

§ 19: Gemeinsame Ausübung ärztlicher Tätigkeit

Der Zusammenschluß von Ärzten zur gemeinsamen Ausübung des Berufes, zur gemeinschaftlichen Nutzung von Praxisräumen, diagnostischen und therapeutischen Einrichtungen ist der Ärztekammer anzuzeigen.

Bei allen Formen gemeinsamer Berufsausübung muß die freie Arztwahl gewährleistet bleiben.

§ 20: Ärztlicher Notfalldienst

(1) Der niedergelassene Arzt ist verpflichtet, am Notfalldienst teilzunehmen. Auf Antrag eines Arztes kann aus schwerwiegenden Gründen eine Befreiung vom Notfalldienst ganz, teilweise oder vorübergehend erteilt werden.

Dies gilt insbesondere:

1. wenn er wegen körperlicher Behinderung hierzu nicht in der Lage ist,
2. wenn ihm aufgrund besonders belastender familiärer Pflichten die Teilnahme nicht zuzumuten ist,
3. wenn er an einem klinischen Bereitschaftsdienst mit Notfallversorgung teilnimmt

(2) Für die Einrichtung und Durchführung eines Notfalldienstes im einzelnen sind die von der Ärztekammer erlassenen Richtlinien²⁾ maßgebend. Die Verpflichtung zur Teilnahme am Notfalldienst gilt für den festgelegten Notfalldienstbereich.

(3) Die Einrichtung eines Notfalldienstes entbindet den behandelnden Arzt nicht von seiner Verpflichtung, für die Betreuung seiner Patienten in dem Umfang Sorge zu tragen, wie es deren Krankheitszustand erfordert.

(4) Der Arzt hat sich auch für den Notfalldienst fortzubilden, wenn er gemäß Absatz (1) nicht auf Dauer von der Teilnahme am Notfalldienst befreit ist. § 7 gilt sinngemäß.

§ 21: Werbung und Anpreisung³⁾

(1) Jegliche Werbung und Anpreisung ist dem Arzt untersagt. Insbesondere ist es standesunwürdig:

- a) öffentliche Danksagungen oder anpreisende Veröffentlichungen zu veranlassen oder zuzulassen,
- b) Arzneimittel, Heilmittel oder Verfahren der Krankheitserkennung und -behandlung durch Veröffentlichung in Wort und Ton, Schrift und Bild in einer Weise zu behandeln, die geeignet ist, für die eigene Praxis zu werben.

(2) Dem Arzt ist auch jede mittelbare Werbung verboten, indem er Sanatorien, Institute, Kliniken oder andere Unternehmen veranlaßt, unter seinem oder unter Hinweis auf seinen Namen für ihre Heilmittel, Heilmethoden oder Heilerfolge zu werben. Der Arzt ist verpflichtet, bei derartiger Werbung, die ohne seine Mitwirkung erfolgt ist, auf das betreffende Unternehmen einzuwirken, damit eine Werbung in der durch diese Berufsordnung für unzulässig erklärten Weise unterbleibt.

Als mittelbare Werbung sind solche Anzeigen und Ankündigungen nicht anzusehen, in denen ein Sanatorium, Institut oder eine Klinik neben dem Hauptindikationsgebiet lediglich zutreffendenfalls den ärztlichen Inhaber oder den leitenden Arzt mit seinem Namen und seiner Arztbezeichnung angibt. Diese Aus-

nahme liegt nicht vor, wenn sich aus den Umständen des Einzelfalles ergibt, daß der Arzt die Bezeichnung als Sanatorium, Institut oder Klinik zum Zwecke der Umgehung des Werbeverbotes für seine Tätigkeit benutzt. Ein solches Verhalten ist verbotene Werbung nach Absatz 1 Satz 1.

(3) Standesunwürdig ist es auch, eine anerkannte Weiterbildung in einem Gebiet, Teilgebiet oder Bereich auf dem Praxisschild anzuzeigen, wenn der Arzt in diesem Gebiet, Teilgebiet oder Bereich nicht tätig ist.

(4) Der Arzt darf nicht dulden, daß Berichte und Bildberichte mit werbendem Charakter über seine ärztliche Tätigkeit angefertigt und mit Verwendung seines Namens oder seiner Anschrift veröffentlicht werden.

(5) In Veröffentlichungen ist der Arzt zu verantwortungsbewußter Objektivität verpflichtet.

§ 21a: Information unter Ärzten

Ärzte dürfen andere Ärzte über ihr Leistungsangebot informieren. Die Information muß räumlich auf ein angemessenes Einzugsgebiet um den Ort der Niederlassung begrenzt und auf eine Ankündigung der eigenen Leistungsbereitschaft sein. Jede werbende Herausstellung der eigenen Tätigkeit ist untersagt.

Derartige Hinweise dürfen grundsätzlich nicht häufiger als einmal im Jahr erfolgen. Für die Ankündigung nach Niederlassung oder Zulassung gilt § 26 Abs. 1 Satz 1 entsprechend.

§ 22: Arzt und Öffentlichkeit

Die Mitwirkung des Arztes an aufklärenden Veröffentlichungen medizinischen Inhalts in Presse, Funk und Fernsehen ist zulässig, wenn und soweit die Mitwirkung des Arztes auf sachliche Information begrenzt und die Person des Arztes nicht werbend herausgestellt wird.

§ 23: Arzt und Nichtarzt

(1) Dem Arzt ist nicht gestattet, zusammen mit Personen, die weder Ärzte sind noch zu seinen berufsmäßig tätigen Mitarbeitern gehören, zu untersuchen oder zu behandeln. Er darf diese auch nicht als Zuschauer bei ärztlichen Verrichtungen zulassen. Personen, welche sich in der Ausbildung zum ärztlichen Beruf oder einem medizinischen Assistenzberuf befinden, und Angehörige von Patienten, für deren Anwesenheit eine ärztliche Begründung besteht, werden hiervon nicht betroffen.

(2) Ein unzulässiges Zusammenwirken im Sinne von Absatz 1 liegt nicht vor, wenn der Arzt zur Erzielung des Heilerfolges am Patienten nach den Regeln der ärztlichen Kunst die Mitwirkung des Nichtarztes für notwendig hält und die Verantwortungsbereiche von Arzt und Nichtarzt klar erkennbar voneinander getrennt bleiben.

(3) Der Arzt darf sich durch einen Nichtarzt weder vertreten lassen noch eine Krankenbehandlung oder Untersuchung durch einen Nichtarzt mit seinem Namen decken.

§ 24: Verordnungen und Empfehlungen von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln

(1) Dem Arzt ist es nicht gestattet, für die Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln von dem Hersteller oder Händler eine Vergütung oder sonstige wirtschaftliche Vergünstigungen zu fordern oder anzunehmen.

(2) Der Arzt darf Ärztemuster nicht gegen Entgelt weitergeben.

(3) Der Arzt darf einer mißbräuchlichen Anwendung seiner Verschreibungen keinen Vorschub leisten.

(4) Dem Arzt ist nicht gestattet, Patienten ohne hinreichenden Grund an bestimmte Apotheken oder Geschäfte zu verweisen oder mit Apotheken oder Geschäften zu vereinbaren, daß Arznei-, Heil- oder Hilfsmittel unter Decknamen oder unklaren Bezeichnungen verordnet werden. Der Arzt soll bei der Verordnung von Heil- oder Hilfsmitteln ohne sachlich gebotenen Grund keine Erzeugnisse bestimmter Hersteller nennen.

(5) Der Arzt soll an der Bekämpfung des Heilmittelschwindels mitwirken.

(6) Die Tätigkeit ärztlich-wissenschaftlicher Mitarbeiter der Industrie soll sich auf eine fachliche Information von Ärzten über Wirkung und Anwendungsweise von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln beschränken. Es ist diesen Ärzten nicht gestattet, bei Apothekern, Händlern oder anderen Nichtärzten um Besetzungen zu werben.

²⁾ Die Empfehlungen zu „Richtlinien für den ärztlichen Notfalldienst“ wurden in Heft 29/78 des „Deutschen Ärzteblattes“ vom 20. Juli 1978, auf den Seiten 1681–1684 veröffentlicht.

³⁾ Die „Richtlinien für die publizistische Tätigkeit von Ärzten“ wurden in Heft 2/79 des „Deutschen Ärzteblattes“ vom 11. Januar 1979, auf den Seiten 112–113 veröffentlicht.

(7) Der Arzt soll ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekanntwerdende Arzneimittelnebenwirkungen der Arzneimittelkommission mitteilen.

§ 25: Begutachtung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln

(1) Dem Arzt ist es nicht gestattet, über Arznei-, Heil- und Hilfsmittel, Körperpflegemittel oder ähnliche Waren, Werbevorträge zu halten, Gutachten oder Zeugnisse auszustellen, die zur Werbung bei Laien verwendet werden sollen. Der Arzt hat eine solche Verwendung seiner Gutachten und Zeugnisse dem Empfänger ausdrücklich zu untersagen.

(2) Dem Arzt ist es verboten, seinen Namen in Verbindung mit einer ärztlichen Berufsbezeichnung in unlauterer Weise für gewerbliche Zwecke, z. B. für einen Firmentitel oder zur Bezeichnung eines Mittels herzugeben.

§ 25a: Arzt und Industrie

(1) Soweit Ärzte Leistungen für die Hersteller von Arznei-, Heil-, Hilfsmittel oder medizinisch-technischen Geräten erbringen (z. B. bei der Entwicklung, Erprobung und Begutachtung), darf das hierfür bestimmte Honorar einen angemessenen Umfang nicht überschreiten und muß der erbrachten Leistung entsprechen.

(2) Dem Arzt ist es untersagt, Werbegaben aller Art von solchen Herstellern entgegenzunehmen. Dies gilt nicht für solche Gegenstände, welche lediglich einen Gebrauchswert für die berufliche Tätigkeit des Arztes darstellen.

(3) Bei Informationsveranstaltungen solcher Hersteller hat der Arzt zu berücksichtigen, daß alleine der Informationszweck im Vordergrund bleibt und ihm keine unangemessene Aufwendung für Bewirtung und vergleichbare Vorteile (z. B. Reisaufwendungen) entgegengebracht werden.

§ 26: Anzeigen und Verzeichnisse

(1) Anzeigen in Zeitungen über die Niederlassung oder Zulassung dürfen außer der Anschrift der Praxis nur die für die Schilder des Arztes gestalteten Angaben enthalten und nur dreimal in der gleichen Zeitung innerhalb der ersten 2 Monate nach der Niederlassung oder nach der Aufnahme der Kassenpraxis veröffentlicht werden. Weitere Veröffentlichungen über die Niederlassung oder Zulassung sind untersagt.

(2) Im übrigen sind Anzeigen nur in den Zeitungen bei längerer Abwesenheit von der Praxis oder Krankheit sowie bei der Verlegung der Praxis und bei der Änderung der Sprechstundenzeit oder der Fernsprechnummer gestattet. Derartige Anzeigen dürfen höchstens zweimal veröffentlicht werden.

(3) Form und Inhalt dieser Zeitungsanzeigen müssen sich nach den örtlichen Gepflogenheiten richten.

(4) Ärzte dürfen sich, abgesehen von amtlichen Verzeichnissen, nicht in Verzeichnisse mit werbendem Charakter aufnehmen lassen.

§ 27: Praxisschilder

(1) Der Arzt hat auf seinem Praxisschild seinen Namen und die Bezeichnung als Arzt oder eine Arztbezeichnung nach der Wei-

terbildungsordnung anzugeben und Sprechstunden anzukündigen. Das Schild darf Zusätze über medizinische akademische Grade, ärztliche Titel, Privatwohnung und Fernsprechnummern sowie einen Zusatz über die Zulassung zu Krankenkassen enthalten. Andere akademische Grade dürfen nur in Verbindung mit der Fakultätsbezeichnung genannt werden.

(2) Die Bezeichnung „Professor“ darf geführt werden, wenn sie auf Vorschlag der medizinischen Fakultät (Fachbereich) durch das entsprechende Landesministerium verliehen worden ist.

Dasselbe gilt für die von einer ausländischen medizinischen Fakultät einer wissenschaftlichen Hochschule verliehenen Bezeichnung „Professor“, wenn sie nach amtlicher Auskunft der deutschen Bezeichnung gleichwertig ist.

(3) Die nach Abs. 2 Satz 2 fühdbare im Ausland erworbene Bezeichnung ist in der Fassung der ausländischen Verleihungsurkunde zu führen.

(4) Ärzte, die ihren Beruf in einer Gemeinschaftspraxis ausüben, haben dies mit dem Zusatz „Gemeinschaftspraxis“ anzuzeigen.

(5) Das Führen anderer Zusätze ist untersagt.

§ 28: Anbringung der Schilder

(1) Das Praxisschild soll der Bevölkerung die Praxis des Arztes anzeigen. Es darf nicht in aufdringlicher Form gestaltet und angebracht sein und das übliche Maß (etwa 35 x 50 cm) nicht überschreiten.

(2) Bei Vorliegen besonderer Umstände, z. B. bei versteckt liegenden Praxiseingängen, darf der Arzt mit Zustimmung der Ärztekammer weitere Arztschilder anbringen.

(3) Bei Verlegung der Praxis kann der Arzt an dem Haus, aus dem er fortgezogen ist, bis zur Dauer eines halben Jahres ein Schild mit einem entsprechenden Vermerk anbringen.

(4) Schilder an der Privatwohnung des Arztes sollen den sonst bei Privatwohnungen üblichen Schildern entsprechen.

§ 29: Ankündigung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken und Stempeln

Für die Ankündigung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken und Stempeln gelten die Bestimmungen des § 27 sinngemäß. Krankenhausärzte dürfen ihre Dienstbezeichnung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken, Stempeln und Privatrechnungen angeben.

§ 30: Freier Dienstleistungsverkehr im Rahmen der Europäischen Gemeinschaft

Diese Berufsordnung gilt auch für Ärzte, die im Geltungsbereich dieser Berufsordnung nur vorübergehend Dienstleistungen in ihrem Beruf erbringen und Staatsangehörige eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaft sind.

§ 31: Übergangsbestimmungen

Wer bei Inkrafttreten dieser Änderung die Bezeichnung „Professor“ führt, darf dies auch weiterhin, wenn die Bezeichnung von einer deutschen Behörde verliehen worden ist. Für die im Ausland erworbene Bezeichnung „Professor“ gilt die in § 27 (2) getroffene Regelung auch für die vor Inkrafttreten dieser Vorschrift geführten Bezeichnungen.

D. 2. BELGICA.

TEXTO 1.

"6 juin 1960.- Arrêté royal relatif à la fabrication, à la preparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, Ministère de la Santé Publique et de la Famille, M. B. 22 juin 1960.".

Resolución real del 6 de junio de 1960, relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación, del Ministerio de Sanidad Pública y de la Familia, Boletín Ministerial, 22 de junio de 1960.

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE.

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN VAN HET GEZIN.

6 JUIN 1960 - Arrêté royal relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation. (M.B. 22 juin 1960).

6 JUNI 1960. - Koninklijk besluit betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen. (B.S. 22 juni 1960).

Modifications :

Wijzigingen :

Errata : M.B. 22 juin 1960

Errata : B.S. 22 juni 1960

A.R. 6 décembre 1960 - M.B. 13 décembre 1960

K.B. 6 december 1960 - B.S. 13 december 1960

A.R. 10 février 1961 - M.B. 16 février 1961

K.B. 10 februari 1961 - B.S. 16 februari 1961

A.R. 12 juin 1962 - M.B. 14 juin 1962

K.B. 12 juni 1962 - B.S. 14 juni 1962

A.R. 20 novembre 1962 - M.B. 27 novembre 1962

K.B. 20 november 1962 - B.S. 27 november 1962

A.R. 5 juin 1964 - M.B. 18 juin 1964

K.B. 5 juni 1964 - B.S. 18 juni 1964

A.R. 26 août 1964 - M.B. 2 octobre 1964

K.B. 26 augustus 1964 - B.S. 2 oktober 1964

A.R. 10 octobre 1966 - M.B. 11 octobre 1966

K.B. 10 oktober 1966 - B.S. 11 oktober 1966

A.R. 21 février 1967 - M.B. 2 mars 1967

K.B. 21 februari 1967 - B.S. 2 maart 1967

A.R. 16 octobre 1967 - M.B. 2 décembre 1967

K.B. 16 oktober 1967 - B.S. 2 december 1967

A.R. 12 décembre 1969 - M.B. 22 janvier 1970

K.B. 12 december 1969 - B.S. 22 januari 1970

A.R. 18 décembre 1970 - M.B. 27 janvier 1971

K.B. 18 december 1970 - B.S. 27 januari 1971

A.R. 21 février 1977 - M.B. 26 mars 1977

K.B. 21 februari 1977 - B.S. 26 maart 1977

A.R. 12 décembre 1977 - M.B. 10 mars 1978

K.B. 12 december 1977 - B.S. 10 maart 1978

A.R. 13 janvier 1983 - M.B. 8 mars 1983

K.B. 13 januari 1983 - B.S. 8 maart 1983

A.R. 1er août 1985 - M.B. 7 septembre 1985.

K.B. 1 augustus 1985 - B.S. 7 september 1985

A.R. 5 novembre 1985 - M.B. 28 janvier 1986

K.B. 5 november 1985 - B.S. 28 januari 1986

A.R. 29 janvier 1987 - M.B. 4 avril 1987

K.B. 29 januari 1987 - B.S. 4 april 1987

A.R. 27 juin 1988 - M.B. 10 septembre 1988

K.B. 27 juni 1988 - B.S. 10 september 1988

A.R. 14 août 1989 - M.B. 13 octobre 1989.

K.B. 14 augustus 1989 - B.S. 13 oktober 1989.

BAUDOUIN, ROI DES BELGES

BOUDEWIJN, KONING DER BELGEN,

A tous, présents et à venir, Salut.

Aan allen, tegenwoordigen en toekomstenden,
Heil.

Vu la loi du 12 mars 1818 réglant tout ce qui est relatif à l'exercice des différentes branches de l'art de guérir;

Gelet op de wet van 12 maart 1818 tot regeling van al wat het uitoefenen der verschillende takken der geneeskunde betreft;

Vu la loi du 9 juillet 1858 ayant pour objet l'introduction d'une nouvelle pharmacopée officielle, modifiée par la loi du 4 août 1890;

Vu la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques;

Considérant d'une part, que des mesures s'imposent pour réglementer la production et la distribution des sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits et solutés de perfusion et transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles et matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, ainsi que du matériel de substitution ou de prothèse interne;

Considérant, d'autre part, les nombreux arrêtés actuellement en vigueur et se rapportant déjà à la production et à la distribution des médicaments;

Considérant qu'il est préférable, dans un but de coordination et d'harmonisation, de grouper en un seul arrêté un maximum de dispositions réglementaires;

Vu l'avis du Premier Ministre, en date du 27 novembre 1959;

Vu l'avis du Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille et de Notre Ministre des Affaires Economiques;

NOUS AVONS ARRETE ET ARRETONS :

Gelet op de wet van 9 juli 1858 op de invoering van een nieuwe officiële pharmacopée gewijzigd bij de wet van 4 augustus 1890;

Gelet op de wet van 24 februari 1921, betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaap- en verdovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica;

Overwegende, enerzijds, dat maatregelen dienen getroffen om de produktie en de distributie van sera, vaccins, antigenen, microbiische therapeutische bereidingen, perfusie- en transfusie, produkten- en oplossingen, heilkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen en steriel perfusie-, transfusie of drainagematerieel, alsmede materieel voor vervanging en inwendige prothese te reglementeren;

Gelet, anderzijds, op de talrijke thans van kracht zijnde besluiten, die reeds betrekking hebben op de produktie en de distributie van de geneesmiddelen;

Overwegende dat het, met het oog op de coördinatie en harmoniëring verkieslijk is het maximaal aantal verordeningen in een enkel besluit op te nemen;

Gelet op het advies van de Eerste Minister, van 27 november 1959;

Gelet op het advies van de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin en van Onze Minister van Economische Zaken,

**HEBBEN WIJ BESLOTEN EN BESLUITEN
WIJ :**

CHAPITRE I - DEFINITIONS

Article 1er. Pour l'application du présent arrêté, il y a lieu d'entendre par :

1° (médicament, toute substance ou composition visée par l'article 1er de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments modifié par la loi du 21 juin 1983.) - A.R. 1er août 1985 -.

A. - (abrogé par A.R. 1er août 1985).

B. - Sont également considérés comme médicaments :

a) Les désinfectants et antiseptiques, c'est-à-dire, tout produit destiné à détruire les germes pathogènes ou à en prévenir ou entraver le développement;

b) (abrogé par A.R. 1er août 1985)

c) Les produits diététiques obtenus par addition ou soustraction de substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence ou l'absence confère à ces produits des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique ou des propriétés de repas d'épreuve;

d) Les ligatures chirurgicales, c'est-à-dire tout fil stérile, de quelque nature que ce soit, utilisé en chirurgie;

e) Les pansements stériles, c'est-à-dire toute matière hydrophile ou cardée quelle qu'en soit la nature, présentée comme stérile;

HOOFDSTUK I - BEPALINGEN

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

1° (geneesmiddel, elke enkelvoudige of samengestelde substantie, bedoeld in artikel 1 van de wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964 gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983.) - K.B. 1 augustus 1985 -.

A. - (opgeheven bij K.B. van 1 augustus 1985).

B. - Als geneesmiddelen worden eveneens beschouwd :

a) De ontsmettingsstoffen en antiseptica d.w.z. elk produkt bestemd om pathogene kiemen te vernietigen of de ontwikkeling ervan te voorkomen of te belemmeren;

b) (opgeheven bij K.B. van 1 augustus 1985)

c) De dieetprodukten bekomen door toevoeging of verwijdering van chemische of biologische stoffen die uit zichzelf geen voedingsmiddelen zijn, doch waarvan de aan- of afwezigheid aan voormelde produkten bepaalde in de diëtische therapie nagestreefde eigenschappen of eigenschappen van proefmaaltijden verleent;

d) De heelkundige hechtmiddelen, d.w.z. elke steriele draad van welke aard ook, die in de heelkunde gebruikt wordt;

e) De steriele verbandstoffen, d.w.z. elke hydrofiele of gekaarde stof, van welke aard ook die als kiemvrij voorgesteld wordt;

- f) *(Le matériel stérile d'injection, de perfusion, de transfusion ou de drainage ainsi que les sondes et les catheters, c'est-à-dire tout récipients, tuyauterie, aiguille stiligoutte et tout objet présenté comme stérile et destiné à l'injection, à la perfusion, à la transfusion au drainage ainsi que tout matériel destiné aux interventions médicales et obstétricales présenté comme stérile). - A.R. 12 décembre 1969 -.*
- g) *Le matériel de substitution ou de prothèse interne, c'est-à-dire tout produit ou appareil quelle qu'en soit la nature, à l'exclusion des substances d'origine humaine, destiné à être introduit, de manière prolongée ou définitive, dans l'organisme, par un procédé chirurgical.*
- 2° *(Spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché ou distribué comme échantillon médical, sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier). - A.R. 20 novembre 1962 -.*
- 3° *Préparation antibiotique : toute composition contenant une ou plusieurs substances antibiotiques, quelle que soit la forme pharmaceutique sous laquelle elle est présentée;*
- 4° *Produit de charge : toute substance qui, n'étant pas médicaments, est associée à un médicament en vue d'en faciliter la préparation, la conservation ou l'emploi;*
- f) *(Het steriel injectie-, perfusie-, transfusie-, of drainagemateriaal alsmede de sonden en katheters, dat wil zeggen elk recipiënt, buizenstelsel, naald, druppelaar en elk voorwerp dat als kiemvrij voorgesteld wordt en voor de injectie, de perfusie, de transfusie of de drainage bestemd is, alsmede al het materiaal voor geneeskundige of obstetrische tussenkomsten bestemd, dat als kiemvrij voorgesteld wordt). - K.B. 12 december 1969 -.*
- g) *Het materieel voor vervanging of inwendige prothese, d.w.z. elk produkt of toestel, van welke aard ook, met uitzondering van de bestanddelen van menselijke oorsprong, bestemd om door een heelkundige bewerking gedurende geruime tijd of definitief in het organisme binnengebracht te worden.*
- 2° *(Farmaceutische specialiteit : elk vooraf bereid geneesmiddel dat, onder een speciale benaming en onder een bijzondere verpakking te koop geboden of als geneeskundig monster ter hand gesteld wordt). - K.B. 20 november 1962 -.*
- 3° *Antibiotisch preparaat : elke samenstelling die één of meer antibiotische bestanddelen bevat, onder welke farmaceutische vorm het ook wordt aangeboden;*
- 4° *Niet-actief bestanddeel : elk bestanddeel dat, hoewel het zelf geen geneesmiddel is, aan een geneesmiddel wordt toegevoegd om de bereiding, de bewaring of het gebruik ervan te vergemakkelijken;*

5° Pharmacopée : la pharmacopée officielle;

6° pharmacien d'officine : toute personne autorisée à pratiquer la pharmacie, qui gère effectivement soit une officine ouverte au public, soit une officine installée dans les établissements de soins ou dans les prisons;

7° Pharmacien d'industrie : toute personne autorisée à pratiquer la pharmacie et ayant pour mission la surveillance effective de la fabrication, de la préparation, de l'analyse des médicaments et le contrôle de leur conformité aux lois et règlements.

8° (Fabrication, préparation, distribution ou commerce en gros de médicaments : toutes opérations de fabrication, de préparation, de distribution ou de commerce pour autant qu'elles se fassent en gros, de médicaments sous forme pharmaceutique, à l'exclusion :

- des médicaments à usage humain, préparés par le pharmacien dans son officine et délivrés par lui au détail et sans publicité;
- des médicaments à usage vétérinaire, destinés à un animal ou à un petit nombre d'animaux, qui sont préparés extemporanément par le pharmacien dans son officine et délivrés par lui au détail et sans publicité) - A.R. 27 juin 1988.

CHAPITRE II - DES AUTORISATIONS

Art. 2. La fabrication, la préparation, le commerce et la distribution en gros de médicaments, ainsi que leur importation, soit en vue de la fabrication ou de la préparation dans le pays, soit en vue de la distribution ou de la vente en gros dans le pays, sont subordonnés à autorisation délivrée par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, indiquant les substances et préparations pour lesquelles elle est valable, ainsi que l'endroit où les opérations sont effectuées.

5° Pharmacopée : de officiële pharmacopée;

6° Officina-apotheker : ieder persoon die de vergunning bezit de farmacie te beoefenen en die werkelijk hetzij een voor het publiek toegankelijke officina, hetzij een in de verzorgingsinstellingen of in de gevangenissen ingerichte officina beheert;

7° Industrie-apotheker : ieder persoon die de vergunning bezit de farmacie te beoefenen en die tot opdracht heeft werkelijk toezicht te houden op de fabricage, de bereiding, de analyse van geneesmiddelen en hun conformiteit met de wetten en verordeningen te controleren;

8° (Fabricage, bereiding, distributie van of handel in geneesmiddelen in het groot : alle fabricage-, bereidings-, handels- of distributiebewerkingen, voor zover zij in het groot geschieden, van geneesmiddelen in farmaceutische vorm, met uitzondering van :

- de geneesmiddelen voor humaan gebruik die door de apotheker in zijn officina zijn bereid en door hem in detail en zonder reclame worden afgeleverd;
- de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, voor een dier of een klein aantal dieren bestemd, die ex tempore door de apotheker in zijn officina zijn bereid en door hem in detail en zonder reclame worden afgeleverd) - K.B. 27 juni 1988 -.

HOOFDSTUK II - VERGUNNINGEN

Art. 2. De fabricage, de bereiding, de distributie van- en de handel in geneesmiddelen in het groot, alsmede de invoer met het oog op de fabricage of de bereiding in het land of met het oog op de verkoop of de distributie in het groot aldaar, zijn onderworpen aan een vergunning, die de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin verleent en waarin vermeld zijn de stoffen en preparaten waarvoor zij geldig is, evenals de plaats waar de bewerkingen worden uitgevoerd.

Art. 3. § 1er. Pour obtenir l'autorisation de fabriquer, de préparer ou d'importer en vue d'une fabrication ou d'une préparation, des médicaments, le demandeur doit :

- 1° Adresser au Ministre de la Santé publique et de la Famille, une demande spécifiant les substances et préparations à mettre en oeuvre, la nature des opérations et l'endroit où celles-ci sont effectuées;
- 2° Etablir qu'il dispose des locaux, de l'outillage industriel et de l'appareillage scientifique appropriés;
- 3° (S'engager à vendre les médicaments qu'il fabrique, prépare ou importe aux personnes autorisées en vertu de l'article 4). - A.R. 5 juin 1964 -.
- 4° S'engager à en faire effectuer l'analyse et vérifier la conformité aux lois et règlements sur les médicaments ainsi que le prévoit l'article 15, 1° et 2°;
- 5° S'engager à rendre les locaux où ont lieu les opérations en tout temps accessibles aux agents visés à l'article 49;
- 6° S'engager à informer le Ministre, quinze jours à l'avance, de toute modification qu'il désirerait éventuellement apporter (aux 1°, 2° et 7°) - A.R. 16 octobre 1967 -.
- 7° (communiquer au Ministre de la Santé publique, à l'aide de formules établies par l'Inspection de la Pharmacie, les renseignements suivants, relatifs aux médicaments que le demandeur d'autorisation envisage de fabriquer, de préparer ou d'importer :

Art. 3. § 1. Om de vergunning te bekomen, geneesmiddelen te fabriceren, te bereiden of in te voeren met het oog op de fabricage of de bereiding, moet de aanvrager :

- 1° Aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin een aanvraag richten waarbij vermeld worden de te gebruiken stoffen en preparaten, de aard van de bewerkingen en de plaats waar zij verricht worden;
- 2° Het bewijs leveren dat hij over de gepaste lokalen, industriële outillage en wetenschappelijke toestellen beschikt;
- 3° (De verbintenis aangaan de geneesmiddelen die hij fabriceert, bereidt of invoert, te verkopen aan de personen, die de in artikel 4 bepaalde vergunning bekomen hebben). - K.B. 5 juni 1964 -.
- 4° De verbintenis aangaan de analyse en de controle op de conformiteit ervan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen te doen verrichten, zoals bepaald bij artikel 15, 1° en 2°;
- 5° de verbintenis aangaan de bij artikel 49 bedoelde ambtenaren te allen tijde toegang te verlenen tot de lokalen waar de bewerkingen verricht worden;
- 6° de verbintenis aangaan, vijftien dagen van te voren de Minister in kennis te stellen van de wijzigingen die hij eventueel (in 1°, 2° en 7°) wenst aan te brengen. - K.B. 16 oktober 1967 -.
- 7° (aan de Minister van Volksgezondheid, door middel van formulieren, die door de Farmaceutische Inspectie opgemaakt worden, de onderstaande inlichtingen mededelen betreffende de geneesmiddelen, die de vergunningaanvrager overweegt te fabriceren, te bereiden of in te voeren :

- a) la dénomination usuelle du médicament, si elle existe;
- b) la composition qualitative et quantitative;
- c) les méthodes analytiques;
- d) s'il y a lieu, les indications thérapeutiques et les doses usuelles.

Cette disposition n'est pas applicable aux médicaments soumis à la formalité de l'enregistrement) - A.R. 16 octobre 1967 -.

§ 2. Le détenteur d'autorisation est, à sa demande, délié par le Ministre de la Santé publique et de la Famille de l'engagement visé au § 1er, 3°, lorsqu'il résulte d'une décision judiciaire coulée en force de chose jugée :

- 1° soit que l'acheteur des médicaments a violé les obligations que lui imposait le contrat de fourniture de médicaments conclu avec lui;
- 2° soit que l'acheteur des médicaments a été condamné pour crimes ou délits contre la foi publique, contre la personne ou les propriétés du détenteur d'autorisation intéressé ou pour toutes infractions rejaillissant sur la probité commerciale de l'acheteur. - A.R. 10 février 1961 -.

Si la décision judiciaire n'est pas encore coulée en force de chose jugée, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, lorsque la commission médicale du ressort estime que l'approvisionnement de la population en médicaments est assurée, délier le détenteur d'autorisation de son engagement jusqu'à ce que la décision définitive intervienne.

- a) de gebruikelijke benaming van het geneesmiddel, indien er een bestaat;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling;
- c) de analytische methoden;
- d) in voorkomend geval, de therapeutische aanwijzingen en de gebruikelijke doses.

Deze bepaling is niet van toepassing op de geneesmiddelen die aan de formaliteit van de registratie onderworpen zijn). - K.B. 16 oktober 1967 -.

§ 2. De vergunninghouder wordt op zijn verzoek door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin ontslagen van de verbintenissen bepaald in § 1, 3°, wanneer uit een in kracht van gewijsde gegaane rechterlijke beslissing blijkt dat koper van de geneesmiddelen :

- 1° ofwel de verplichtingen die de met de vergunninghouder gesloten overeenkomst tot levering van geneesmiddelen hem oplegt, niet is nagekomen;
- 2° (ofwel veroordeeld werd) voor misdaden of wanbedrijven tegen de openbare trouw, de personen of de eigendommen van de belanghebbende vergunninghouder of voor alle overtredingen die afstralen op de handelserlijkheid van de koper). - K.B. 10 februari 1961 -.

Ingeval de rechterlijke beslissing niet in kracht van gewijsde is gegaan, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, wanneer de geneeskundige commissie van het gebied oordeelt dat de geneesmiddelenvoorziening van de bevolking verzekerd is, de vergunninghouder van zijn verbintenis ontslaan totdat een eindbeslissing tot stand komt.

Le Ministre peut également le délier de son engagement à sa demande, lorsque le crédit de l'acheteur est ébranlé, à moins que la fourniture ne soit payée au comptant.

(Art. 3bis. Lorsque la demande d'autorisation concerne le traitement de médicaments à quelque stade que ce soit, par les radiations ionisantes, elle comporte les renseignements suivants :

- 1° les renseignements prévus à l'article 3, 1°, 5° et 6°;
- 2° une copie de l'autorisation détenue en application de l'article 5 de l'arrêté royal du 28 février 1963 portant règlement général de la protection de la population et des travailleurs contre le danger des radiations ionisantes;
- 3° la désignation du pharmacien chargé des analyses et du contrôle.

Ce pharmacien doit être :

- inscrit sur la liste des pharmaciens d'industrie;
- agréé en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 28 février 1963 portant règlement général de la protection de la population et des travailleurs contre le danger des radiations ionisantes.) - A.R. 5 novembre 1985 -.

Art. 4. § 1er. Pour obtenir l'autorisation de faire le commerce ou la distribution en gros des médicaments, le demandeur doit :

De Minister kan de vergunninghouder op diens verzoek eveneens van zijn verbintenis ontslaan wanneer het krediet van de koper geschokt is, tenzij de levering contant wordt betaald.

(Art. 3bis. Wanneer de vergunningsaanvraag de behandeling betreft van geneesmiddelen, op om het even welk stadium, met ioniserende stralingen, bevat zij de volgende inlichtingen :

- 1° de inlichtingen voorzien bij het artikel 3, 1°, 5° en 6°;
- 2° een afschrift van de verkregen vergunning in toepassing van het artikel 5 van het koninklijk besluit van 28 februari 1963 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking en van de werknemers tegen het gevaar van ioniserende stralingen;
- 3° de aanduiding van de apotheker belast met de analyses en de controle.

Deze apotheker dient te zijn :

- ingeschreven op de lijst van de industrie-apothekers;
- erkend in toepassing van het artikel 47 van het koninklijk besluit van 28 februari 1963 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking en van de werknemers tegen het gevaar van ioniserende stralingen.) - K.B. 5 november 1985 -.

Art. 4. § 1. Om de vergunning te bekomen voor de handel in- of de verdeling van geneesmiddelen in het groot moet de aanvrager :

- 1° Adresser au Ministre de la Santé publique et de la Famille, une demande énonçant les catégories de médicaments pour lesquels il sollicite l'autorisation (ainsi que la région qu'il envisage de desservir) - A.R. 5 juin 1964 -.
 - 2° Etablir qu'il dispose de locaux suffisants et appropriés pour la parfaite conservation des médicaments qu'il détient;
 - 3° S'engager à vendre des médicaments à tous les pharmaciens d'officine;
 - 4° Lorsqu'il importe des médicaments tout conditionnés, en vue de la vente en gros dans le pays, s'engager à en faire effectuer l'analyse et vérifier la conformité aux lois et règlements sur les médicaments ainsi que le prévoit l'article 15, 2°;
 - (4°bis lorsqu'il importe des médicaments traités par les radiations ionisantes, copie de l'agrément des installations d'irradiation, délivré par l'autorité compétente du pays où a eu lieu ce traitement.) - A.R. 5 novembre 1985 -.
 - 5° S'engager à rendre les locaux dont question au 2°, en tout temps accessibles aux agents visés à l'article 49;
 - 6° S'engager à informer le Ministre quinze jours à l'avance de toute modification qu'il désirerait éventuellement apporter aux 1° et 2°; - A.R. 10 février 1961 -.
 - 7° (S'engager à participer à un rôle de garde établi par les organisations professionnelles des grossistes-répartiteurs pour la région qu'il dessert) - A.R. 5 juin 1964 -. (ou, si ces organisations restent en défaut, par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions). - A.R. 21 février 1977 -.
- 1° Aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin een aanvraag richten met opgave van de soorten van geneesmiddelen, waarvoor vergunning wordt gevraagd (alsmede van de streek die hij voornemens is te bedienen) - K.B. 5 juni 1964 -.
 - 2° Het bewijs leveren dat hij over voldoende en gepaste lokalen beschikt voor de perfecte bewaring van de geneesmiddelen die hij onder zich heeft;
 - 3° De verbintenis aangaan geneesmiddelen te verkopen aan alle officina-apothekers;
 - 4° Wanneer hij geneesmiddelen onder verpakte vorm invoert met het oog op de verkoop in het groot in het land, de verbintenis aangaan de analyse en de controle op de conformiteit ervan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen te doen verrichten zoals bepaald bij artikel 15, 2°;
 - (4°bis wanneer hij geneesmiddelen behandeld met ioniserende stralingen, invoert, afschrift van de goedkeuring van de bestralingsinstallaties, afgeleverd door de bevoegde autoriteit van het land waar deze behandeling plaats vindt.) - K.B. 5 november 1985 -.
 - 5° De verbintenis aangaan de bij artikel 49 bedoelde ambtenaren te allen tijde toegang te verlenen tot de sub 2° bedoelde lokalen;
 - 6° De verbintenis aangaan vijftien dagen van te voren de Minister in kennis te stellen van de wijzigingen die hij (eventueel) in 1° en 2° wenst aan te brengen. - K.B. 10 februari 1961 -.
 - 7° (de verbintenis aangaan deel te nemen aan de wachttol die door de vakorganisaties van de groothandelaars-verdelers is bepaald voor de streek die hij bedient) - K.B. 5 juni 1964 - (of indien deze vakorganisaties in gebreke blijven, door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft) - K.B. 21 februari 1977 -.

§ 2. Les dispositions de l'article 3, § 2, sont applicables à cette autorisation.

(§ 3. Les dispositions du § 1er ne sont toutefois pas applicables aux fabricants et préparateurs de médicaments pour autant qu'ils fournissent directement aux pharmaciens d'officine les spécialités pharmaceutiques qu'ils fabriquent ou préparent et qui ne font pas l'objet d'une prospection médicale). - A.R. 5 juin 1964 -.

Art. 5. Sauf les dispositions particulières prévues à l'article 23, la demande d'autorisation fait l'objet d'une enquête et d'un rapport dressé par un fonctionnaire-pharmacien, appartenant à l'inspection des pharmacies et désigné à cette fin par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Ce fonctionnaire peut, lors de l'enquête se faire assister par l'inspecteur des pharmacies de la circonscription et, le cas échéant, par tout autre agent de l'Etat.

Le fonctionnaire-rapporteur et ceux qui l'assistent peuvent visiter les locaux où la fabrication, la préparation la détention ou la manutention des médicaments par le demandeur d'autorisation doivent avoir lieu.

Le rapporteur communique les conclusions motivées de l'enquête au Ministre dans les trente jours suivant l'introduction de la demande et en transmet simultanément une copie au demandeur par lettre recommandée à la poste.

Art. 6. Si les conclusions tendent au rejet de la demande, le Ministre à la requête du demandeur, soumet le dossier à l'avis d'une commission consultative.

§ 2. Het bepaalde in artikel 3, § 2, is van toepassing op de vergunning.

(§ 3. Het bepaalde in § 1, is echter niet toepasselijk op de fabrikanten en bereiders van geneesmiddelen voor zover zij rechtstreeks aan de officina-apothekers de farmaceutische specialiteiten leveren welke zij fabriceren of bereiden en waarvoor geen medische prospectie gedaan wordt). - K.B. 5 juni 1964 -.

Art. 5. Behoudens de bijzondere bepalingen van artikel 23, wordt over de vergunningsaanvraag een onderzoek ingesteld en verslag uitgebracht door een ambtenaar-apotheker die tot de algemene inspectie der apotheken behoort en daartoe door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt aangewezen.

Die ambtenaar mag zich tijdens het onderzoek doen bijstaan door de inspecteur der apotheken van het gebied, en, zo nodig, door ieder ander lid van het Rijkspersoneel.

De ambtenaar-verslaggever en degenen die hem bijstaan, mogen de lokalen bezoeken waar de geneesmiddelen door de aanvrager van de vergunning moeten gefabriceerd, bereid, bewaard of bewerkt worden.

De verslaggever deelt de gemotiveerde conclusies van het onderzoek mede aan de Minister, binnen dertig dagen na het indienen van de aanvraag, en stuurt hiervan tegelijkertijd een ter post aangetekend afschrift aan de aanvrager.

Art. 6. Wordt tot de verwerping van de aanvraag geconcludeerd dan legt de Minister, op verzoek van de aanvrager, het dossier over aan het advies van een commissie van advies.

La requête doit, à peine de forclusion, être introduite par lettre recommandée à la poste, dans les quinze jours de la réception des conclusions du fonctionnaire.

Si les conclusions tendent à l'autorisation, le Ministre peut toutefois refuser celle-ci, après avoir pris préalablement l'avis de la commission consultative visée ci-dessus.

Art. 7. § 1er. La commission consultative est composée :

- 1° D'un président nommé par le Roi parmi les magistrats ou magistrats honoraires de l'Ordre judiciaire;
- 2° D'un directeur général de l'Administration de l'hygiène;
- 3° De l'inspecteur général des pharmacies;
- 4° (Un fonctionnaire appartenant à l'Institut d'assurance maladie invalidité) - A.R. 21 février 1967 -.
- 5° D'un fonctionnaire-pharmacien appartenant à l'inspection des pharmacies;
- 6° D'un fonctionnaire de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie;
- 7° D'un fonctionnaire appartenant à l'Institut national de recherches vétérinaires de l'Etat;
- 8° De six fabricants, préparateurs, importateurs ou commerçants en gros de médicaments, représentant les diverses activités professionnelles et choisis sur les listes doubles proposées par les organisations les plus représentatives; - M.B. 10 février 1961 -.

Op straffe van uitsluiting, moet het verzoek binnen vijftien dagen na ontvangst van de conclusies van de ambtenaar, bij een ter post aangetekend schrijven ingediend worden.

Wordt tot de vergunning geconcludeerd, dan kan de Minister ze echter weigeren, na vooraf het advies van de bovenbedoelde commissie van advies te hebben ingewonnen.

Art. 7. § 1. De commissie van advies bestaat uit :

- 1° Een voorzitter die de Koning uit de magistraten of ere-magistraten van de Rechterlijke Orde benoemt;
- 2° De Directeur-generaal van het Bestuur van volksgezondheid;
- 3° De inspecteur-generaal van de apotheken;
- 4° (Een ambtenaar die tot het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering behoort). - K.B. 21 februari 1967 -.
- 5° Een ambtenaar-apotheker, die tot de inspectie van de apotheken behoort;
- 6° Een ambtenaar die tot het Instituut voor hygiëne en epidemiologie behoort;
- 7° Een ambtenaar die tot het Rijksinstituut voor veeartsenijkundig onderzoek behoort;
- 8° Zes fabrikanten, bereiders, invoerders van of handelaars in (farmaceutische) producten in het groot, die de verschillende beroepswerkzaamheden vertegenwoordigen en gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten; - B.S. 10 februari 1961 -.

9° *De deux pharmaciens d'industrie et deux pharmaciens d'officine choisis sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;*

10° *De deux personnes ayant une expérience particulière dans la fabrication ou la préparation des sérums et vaccins;*

11° *D'un directeur de laboratoire agréé;*

12° *De deux fonctionnaires appartenant l'un à l'administration de l'industrie et l'autre à l'administration du commerce;*

Les membres visés sub. 4° à 12° sont nommés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille; le membre visé sub. 4° l'est sur la proposition du Ministre de la Prévoyance sociale, le membre visé sub. 7° sur la proposition du Ministre de l'Agriculture et les membres visés sub. 12° sur la proposition du Ministre des Affaires économiques.

§ 2. - *Le mandat des membres a une durée de six ans, il est renouvelable.*

§ 3. - *Il y a autant de membres suppléants que de membres effectifs; les membres suppléants sont nommés dans les mêmes conditions que les membres effectifs; le Roi nomme les suppléants des membres effectifs visés au § 1er, 2° et 3°. La personne nommée en remplacement d'un membre effectif ou suppléant de la commission achève le mandat de celui qu'elle remplace.*

9° *Twee industrie-apothekers en twee officina-apothekers die gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;*

10° *Twee personen, die bijzonder ervaren zijn in de fabricage, en de bereiding van sera en vaccins;*

11° *Een directeur van een erkend laboratorium;*

12° *Twee ambtenaren van wie de ene tot het bestuur van de nijverheid en de andere tot dat van de handel behoort;*

De leden onder 4° tot 12° bedoeld worden door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin benoemd; de benoeming van het lid bedoeld onder 4° geschiedt op voordracht van de Minister van Sociale Voorzorg, die van het lid onder 7° op voordracht van de Minister van Landbouw en die van de leden bedoeld onder 12° op voordracht van de Minister van Economische Zaken.

§ 2. *Het mandaat van de leden duurt zes jaar, het kan vernieuwd worden.*

§ 3. *Er zijn evenveel plaatsvervangende als werkende leden; de plaatsvervangende leden worden onder dezelfde voorwaarden benoemd als de werkende leden. De Koning benoemt de plaatsvervangers van de sub. § 1°, 2° en 3° vermelde werkende leden. Hij die ter vervanging van een werkend of een plaatsvervangend lid van de commissie wordt benoemd, beëindigt het mandaat van diegene die hij vervangt.*

Art. 8. Sous réserve de l'approbation du Ministre de la Santé publique et de la Famille, la commission consultative fixe son règlement d'ordre intérieur et détermine le mode de son fonctionnement.

Art. 9. La commission donne son avis motivé dans les trente jours de l'introduction de la requête prévue à l'article 6, alinéa 1er, ou à la demande d'avis visée au dernier alinéa de cet article.

Art. 10. La décision motivée du Ministre est communiquée au requérant par lettre recommandée à la poste dans les nonante jours de la notification prescrite à l'article 5.

CHAPITRE III - DU PHARMACIEN D'INDUSTRIE

Art. 11. La fonction de pharmacien d'industrie ne peut être exercée que par un pharmacien inscrit sur une liste arrêtée et tenue à jour par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

La liste des pharmaciens d'industrie est publiée par la voie du *Moniteur belge*. A la fin de chaque année, les modifications qui y sont apportées dans le courant de cette année sont publiées de la même manière.

(Art. 12. § 1. Est inscrit à la liste prévue à l'article 11 quiconque justifie :

1° qu'il est porteur :

- a) soit du diplôme légal de pharmacien obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires ou qu'il est porteur d'un diplôme ou certificat d'études reconnu équivalent au diplôme de pharmacien, précité, en application de la loi du 19 mars 1971 relative à l'équivalence des diplômes et certificats d'études étrangers;

Art. 8. Behoudens goedkeuring door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, stelt de commissie van advies haar reglement van orde vast en bepaalt zij de door haar te volgen werkwijze.

Art. 9. De commissie brengt haar gemotiveerd advies uit binnen dertig dagen na het indienen van het verzoek bedoeld in artikel 6, eerste lid, of van de vraag om advies bedoeld in het laatste lid van hetzelfde artikel.

Art. 10. De gemotiveerde beslissing van de Minister wordt binnen negentig dagen na de bij artikel 5 voorgeschreven kennisgeving, bij een ter post aangetekend schrijven aan de verzoeker medegedeeld.

HOOFDSTUK III - DE INDUSTRIE- APOTHEKER

Art. 11. De functie van industrie- apotheker mag alleen worden uitgeoefend door een apotheker, ingeschreven op een lijst die door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt vastgesteld en bijgehouden.

De lijst van de industrie-apothekers wordt in het Belgisch Staatsblad bekendgemaakt. Na het einde van ieder jaar worden de wijzigingen die zich in de loop ervan hebben voorgedaan op dezelfde wijze bekendgemaakt.

(Art. 12. § 1. Op de in het artikel 11 bedoelde lijst wordt ingeschreven al wie aantoonst :

1° dat hij houder is

- a) hetzij van het wettelijk diploma van apotheker, verkregen overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of dat hij houder is van een diploma of studiegetuigschrift waarvan de gelijkwaardigheid met het voornoemde wettelijk diploma van apotheker werd toegekend met toepassing van de wet van 19 maart 1971 betreffende de gelijkwaardigheid van de buitenlandse diploma's en studiegetuigschriften;

b) soit d'un diplôme, certificat ou autre attestation mentionné à l'annexe du présent arrêté lorsqu'il est ressortissant d'un Etat membre de la CEE;

2° qu'il a fait viser son titre par la Commission médicale compétente conformément à l'article 7 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;

3° qu'il a acquis une expérience pratique dans une ou plusieurs entreprises établies en Belgique ou dans un autre Etat membre de la CEE et titulaires d'une autorisation de fabrication industrielle de médicaments délivrée par l'autorité compétente.

L'expérience pratique visée au 3° de l'alinéa 1er doit avoir duré au moins :

- pour les personnes visées au 1°, a) de l'alinéa 1er : un an.
Cette durée est réduite de six mois lorsque l'intéressé est porteur du diplôme de pharmacien d'industrie.
- pour les personnes visées au 1° b) de l'alinéa 1er :
 - . deux ans lorsque le cycle de formation universitaire est inférieur à cinq ans
 - . un an lorsque le cycle universitaire est de cinq ans minimum
 - . six mois lorsque le cycle universitaire est de six ans minimum.

b) hetzij dat hij houder is van een van de diploma's, certificaten of andere getuigschriften, vermeld in bijlage bij dit besluit wanneer hij onderhorige is van een Lidstaat van de E.E.G.;

2° dat hij zijn titel door de bevoegde geneeskundige commissie heeft laten viseren overeenkomstig artikel 7 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;

3° dat hij een praktische ervaring heeft opgedaan in een of meer ondernemingen gevestigd in België of in een andere lidstaat van de EEG, die houder is van een vergunning tot industriële fabricage van geneesmiddelen afgegeven door de bevoegde instantie.

De praktische ervaring, bedoeld in 3° van het eerste lid moet een duur hebben gehad van minstens :

- voor de personen bedoeld in 1°, a) van het eerste lid : één jaar.
Deze duur wordt met 6 maanden verminderd indien de betrokkene houder is van het diploma van industrie-apotheker.
- voor de personen bedoeld in 1°, b), van het eerste lid :
 - . twee jaar, indien de universitaire vormingscyclus minder dan 5 jaar omvat
 - . één jaar, indien de universitaire cyclus minimum 5 jaar omvat
 - . zes maanden indien de universitaire cyclus minimum 6 jaar omvat.

§ 2. L'expérience acquise, portant sur l'analyse qualitative et quantitative de médicaments ainsi que sur les essais et vérifications en production nécessaires pour assurer leur qualité, doit être attestée par le pharmacien d'industrie responsable de l'établissement de stage ou, lorsque la firme pharmaceutique est établie dans un autre Etat membre de la CEE, par la personne qualifiée responsable attachée à l'établissement.

§ 3. La demande d'inscription sur la liste des pharmaciens d'industrie, accompagnée des documents justificatifs requis doit être adressée à l'Inspecteur général de la Pharmacie.) - A.R. 14 août 1989.

Art. 13. Toute personne ayant exercé la fonction de pharmacien d'industrie durant au moins deux ans, à la date d'entrée en vigueur du présent arrêté, est inscrite, à sa demande, sur la liste prévue à l'article 11.

Art. 14. Le pharmacien d'industrie ne peut prêter ses services qu'à un seul détenteur d'autorisation. Lorsqu'il est en fonction, il ne peut, soit directement, soit indirectement, tenir ou gérer une officine ni y être occupé.

CHAPITRE IV - DU CONTROLE DE LA CONFORMITE

Art. 15. Sous réserve des dispositions particulières du chapitre VI :

- 1° les détenteurs d'une autorisation prévue à l'article 3 doivent confier à un pharmacien d'industrie, d'une part, la surveillance effective de l'analyse des matières premières et, d'autre part, la surveillance effective de la fabrication, de la préparation, de l'analyse des produits visés au présent arrêté et le contrôle de leur conformité aux lois et règlements sur les médicaments.
(dans le respect des règles de bonne pratique de fabrication, recommandées par l'Organisation mondiale de la santé) - A.R. 1er août 1985 -.

§ 2. De opgedane ervaring met betrekking tot de kwalitatieve en kwantitatieve analyse van geneesmiddelen evenals met betrekking tot de proeven en het nazicht tijdens de produktie, noodzakelijk teneinde hun kwaliteit te verzekeren, dient te worden geattesteerd door de industrie-apotheker, verantwoordelijk voor de stageinstelling of, wanneer de farmaceutische firma gevestigd is in een andere lidstaat van de EEG, door de verantwoordelijke bevoegde persoon, verbonden aan de instelling.

§ 3. De aanvraag tot inschrijving op de lijst van de industrie-apothekers, vergezeld van de vereiste verantwoordingsstukken, dient te worden gericht aan de Inspecteur-Generaal van de Farmacie.) - K.B. 14 augustus 1989.

Art. 13. Hij die, bij het inwerking treden van dit besluit, tenminste twee jaar als industrie-apotheker gewerkt heeft, wordt op zijn aanvraag ingeschreven op de in artikel 11 bedoelde lijst.

Art. 14. De industrie-apotheker mag maar bij één enkele vergunninghouder werkzaam zijn. Terwijl hij in functie is, is het hem verboden zowel middellijk als onmiddellijk een officina te houden, te beheren of er werkzaam te zijn.

HOOFSTUK IV - CONTROLE OP DE CONFORMITEIT

Art. 15. Onder voorbehoud van de bijzondere bepalingen van hoofdstuk VI :

- 1° moeten de houders van een in artikel 3 bedoelde vergunning een industrie-apotheker belasten enerzijds met het werkelijk toezicht op de analyse van de grondstoffen en anderzijds met het werkelijk toezicht op de fabricage, de bereiding en de analyse van de in dit besluit bedoelde produkten en met de controle op de conformiteit daarvan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen.
(met inachtnaam van de regels van goede fabricagepraktijken zoals deze aanbevolen werden door de Wereldgezondheidsorganisatie) - K.B. 1 augustus 1985 -.

Ces personnes ne peuvent livrer leurs médicaments au commerce avant que ladite conformité n'en ait été attestée par le pharmacien d'industrie dans le registre prévu à l'article 17.

- 2° les détenteurs d'une autorisation d'importer des médicaments ne peuvent livrer ces médicaments au commerce en Belgique avant que leur conformité aux lois et règlements sur les médicaments n'en ait été attestée après analyse qualitative complète et analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs, soit par le pharmacien d'industrie attaché à l'établissement, soit par un laboratoire de contrôle agréé par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Le résultat de ces analyses est consigné dans le registre tenu conformément à l'article 17.

(Toutefois pour les spécialités pharmaceutiques à usage humain ou les médicaments à usage vétérinaire, importés d'un autre Etat membre de la Communauté économique européenne qui sont, selon le cas, enregistrés, fabriqués et contrôlés conformément aux directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE ou 81/851/CEE et 81/852/CEE, les détenteurs d'autorisation sont dispensés d'effectuer le contrôle analytique prévu à l'alinéa précédent, lorsque les lots importés sont accompagnés des compte rendus de contrôle prévus par l'article 22 de la directive 75/319/CEE ou par l'article 30 de la directive 81/851/CEE.) - A.R. 5 novembre 1985 -.

(Art. 15 bis. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille détermine les conditions et modalités d'agrément des laboratoires indispensables à l'application du présent arrêté. Il fixe également les conditions et modalités du retrait de l'agrément). - A.R. 10 février 1961 -.

Deze personen mogen hun geneesmiddelen niet in de handel brengen vooraleer de industrie- apotheker ze, in het bij artikel 17 voorgeschreven register conform heeft verklaard.

- 2° mogen de houders van een vergunning om geneesmiddelen in te voeren, die geneesmiddelen in België niet in de handel brengen vooraleer hun conformiteit met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen na een volledige kwalitatieve analyse en de kwantitatieve analyse van ten minste alle actieve bestanddelen, geattesteerd is hetzij door de aan het bedrijf verbonden industrie-apotheker, hetzij door een controlelaboratorium dat door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin erkend is. De uitslag van die analyses wordt opgetekend in het register dat overeenkomstig artikel 17 wordt gehouden.

(Echter, voor de farmaceutische specialiteiten voor menselijk gebruik of de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, ingevoerd uit een andere Lidstaat van de Europese Economische Gemeenschap, die naargelang het geval, geregistreerd, gefabriceerd en gecontroleerd zijn overeenkomstig de richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG of 81/851/EEG en 81/852/EEG, zijn de vergunninghouders vrijgesteld van de analytische controle, voorzien bij het vorig lid, wanneer de ingevoerde partijen zijn vergezeld van de controleverslagen voorzien in het artikel 22 van de richtlijn 75/319/EEG of in het artikel 30 van de richtlijn 81/851/EEG.) - K.B. 5 november 1985 -.

(Art. 15bis. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalt de voorwaarden en de modaliteiten waaronder de laboratoria, die voor de toepassing van dit besluit onontbeerlijk zijn, worden erkend. Hij bepaalt insgelijks de voorwaarden en de modaliteiten waaronder de erkenning wordt ingetrokken). - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 16. Le détenteur d'autorisation qui est lui-même pharmacien d'industrie peut exercer cette fonction dans sa propre entreprise. En ce cas, il doit remplir les obligations qui s'y rapportent.

Art. 17. Le pharmacien d'industrie consigne dans un registre ad hoc le détail des opérations et analyses de contrôle effectuées, ainsi que leurs résultats. Il signe ses conclusions.

Ce registre est tenu à jour; il se trouve à la disposition des inspecteurs des pharmacies.

Les registres sont conservés par les détenteurs d'autorisation pendant dix ans à partir du jour de leur clôture.

Le pharmacien d'industrie doit être à même de faire la preuve que les examens, en vue de s'assurer de la bonne qualité des matières premières et des médicaments soumis à l'analyse, ont été réellement effectués.

Art. 18. Pendant la durée de validité du produit et au maximum pendant cinq ans, le pharmacien d'industrie tient à la disposition de l'inspection des pharmacies un échantillon des produits dont il a attesté la conformité.

Cet échantillon sera suffisant pour pouvoir effectuer les examens analytiques requis. Il sera scellé par le pharmacien d'industrie et authentifié par sa signature.

Art. 16. De vergunninghouder die zelf industrie-apotheker is, mag die functie in zijn eigen bedrijf uitoefenen. In dit geval moet hij al de daaraan verbonden verplichtingen nakomen.

Art. 17. De industrie-apotheker vermeldt in een daartoe bestemd register de bijzonderheden van de controlebewerkingen en -analyses die hij heeft verricht, alsmede de uitslagen ervan. Hij ondertekent zijn bevindingen.

Dit register wordt bijgehouden; het ligt ter beschikking van de inspecteurs der apotheken.

De registers worden gedurende tien jaar te rekenen vanaf de dag dat ze afgesloten zijn, door de vergunninghouders bewaard.

De industrie-apotheker moet het bewijs kunnen leveren dat de (analyses) om de grondstoffen en de geneesmiddelen naar hun kwaliteit te onderzoeken, werkelijk zijn uitgevoerd.
- K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 18. Gedurende de deugdelijkheidstermijn van het produkt en ten hoogste gedurende vijf jaar houdt de industrie-apotheker een monster van de produkten die hij conform heeft verklaard, ter beschikking van de apothekeninspectie.

Dit monster moet het vereiste analytische onderzoek mogelijk maken. Het wordt door de industrie-apotheker verzegeld en door zijn handtekening gewaarmerkt.

Art. 19. Tout pharmacien d'industrie, absent ou empêché, peut être remplacé par un autre pharmacien d'industrie. L'inspection des pharmacies devra être immédiatement informée, par lettre recommandée à la poste, de la date du commencement et de la fin probable du remplacement. Tout pharmacien d'industrie remplaçant engage sa responsabilité pour les actes professionnels qu'il pose.

CHAPITRE V - DES OBLIGATIONS DU DETENTEUR D'AUTORISATION

Art. 20. Les détenteurs de l'autorisation prévue à l'article 2 sont tenus :

- 1° de faire opérer la fabrication, la préparation industrielle, et le divisionnement des médicaments et produits de charge par des personnes exemptes de maladies contagieuses dans des locaux exclusivement réservés à ces opérations.
- 2° De veiller à ce que les locaux dont question au 1° et les magasins de produits finis ne communiquent pas avec des locaux ou seraient manipulés ou entreposés des produits chimiques ou substances, autres que ceux visés par le présent arrêté;
- (3° de veiller à ce que les locaux visés aux 1° et 2° ainsi que l'équipement industriel et scientifique rencontrent les exigences des règles de bonne pratique de fabrication recommandées par l'Organisation mondiale de la santé;) - A.R. 1er août 1985 -.

Art. 19. Een industrie-apotheker die afwezig of verhinderd is, kan door een ander industrie-apotheker worden vervangen. Aan de apothekeninspectie moet bij een ter post aangezekend schrijven kennis gegeven worden van de data van het begin en van het vermoedelijk einde van de vervanging. De plaatsvervangende industrie-apotheker is aansprakelijk voor de door hem verplichte beroepsdaden.

HOOFDSTUK V - VERPLICHTINGEN VAN DE VERGUNNINGHOUDER

Art. 20. De houders van de vergunning in artikel 2 vermeld zijn verplicht :

- 1° de fabricage, de industriële bereiding en de verdeling van de geneesmiddelen en niet actieve bestanddelen in uitsluitend daartoe bestemde lokalen te doen verrichten, door personen die niet aan besmettelijke ziekten lijden;
- 2° Te zorgen dat de in 1° bedoelde lokalen en de magazijnen voor afgewerkte produkten niet in verbinding staan met lokalen waar andere dan de bij dit besluit bedoelde stoffen of scheikundige produkten behandeld of opgeslagen worden;
- (3° te zorgen dat de lokalen bedoeld in 1° en 2° alsmede de industriële en wetenschappelijke uitrusting beantwoorden aan de eisen gesteld in de regels van goede fabricage-praktijken zoals deze aanbevolen werden door de Wereldgezondheidsorganisatie;) - K.B. 1 augustus 1985 -.

- 4° De veiller à ce que la manipulation et le divisionnement des substances toxiques déterminées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille se fassent dans un local exclusivement réservé à cette fin, sous la surveillance directe et permanente du pharmacien d'industrie; celui-ci contrôle la concordance du contenu des récipients avec les mentions qui figurent sur les étiquettes;
- 5° De mentionner à l'extérieur des emballages et sur les boîtes ou récipients dans lesquels ils offrent des médicaments en vente, le numéro d'autorisation attribué par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, ainsi que le numéro de lot de fabrication. Ce numéro est établi suivant un code fixé par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Il est commun à toutes les ampoules, fioles, tubes ou objets provenant d'une même fabrication ou soumis à une même opération de stérilisation;
- 6° De veiller à ce que le médicament ou le produit de charge non mentionné dans la pharmacopée belge possède les qualités requises par la pharmacopée internationale ou par une pharmacopée étrangère, s'il ne figure pas non plus dans la pharmacopée internationale et qu'il réponde, s'il y a lieu, aux normes admises par les instances internationales de standardisation biologique.
- 4° Te zorgen dat de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalde toxische stoffen behandeld en verdeeld worden in een uitsluitend daartoe bestemd lokaal, onder het rechtstreeks en voortdurend toezicht van de industrie-apotheker; deze gaat na of de inhoud van de recipiënten met de vermeldingen op de etiketten overeenstemt;
- 5° Op de buitenzijde van de verpakking en op de dozen of recipiënten waarin ze de geneesmiddelen te koop aanbieden, het nummer van de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin verleende vergunning alsmede dat van de fabricagepartij te vermelden. Dit nummer wordt opgegeven naar een door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin vastgestelde code. Een zelfde partijnummer wordt op alle ampullen, flesjes, buisjes of voorwerpen aangebracht, die van eenzelfde fabricage voortkomen of aan een zelfde sterilisatiebewerking onderworpen zijn;
- 6° Te zorgen dat het niet in de Belgische farmacopee vermelde geneesmiddel of niet-actief bestanddeel de hoedanigheden bezit die door de internationale farmacopee, of, indien het daar evenmin in voorkomt, door een buitenlandse farmacopee zijn vereist, en eventueel beantwoordt aan de normen gesteld door de internationale instanties voor biologische standardisatie.

S'il n'est mentionné dans aucun des ouvrages repris au premier paragraphe, le médicament doit répondre aux critères fixés par un protocole d'analyse soumis par le fabricant ou l'importateur à l'approbation du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Les lots de médicaments destinés à l'exportation ne doivent posséder que les qualités imposées par les pays importateurs; ces lots portent de façon apparente la mention "Produit d'exportation";

7° De prendre toutes dispositions utiles pour que le pharmacien d'industrie puisse assumer pleinement sa mission et le faire assister, au besoin, sous sa responsabilité, par d'autres pharmaciens d'industrie ou par un porteur d'un diplôme légal délivré par une Faculté de médecine ou une école vétérinaire.

8° Lorsque la stabilité d'un médicament n'est pas démontrée, de garantir la stabilité du produit dans des limites de validité qu'il mentionne sur l'étiquette.

Tous renseignements sur les essais de stabilité sont communiqués au Ministre de la Santé publique et de la Famille, avant la mise dans le commerce;

9° De porter en caractères apparents la mention "Usage vétérinaire" "Diergeneeskundig gebruik" sur tous les médicaments réservés à l'usage vétérinaire.

Is het niet opgenomen in een van de hierboven vermelde werken, dan moet het geneesmiddel beantwoorden aan de criteria van een analyseprotocol, dat de fabrikant of de invoerder aan de goedkeuring van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin onderwerpt.

De voor uitvoer bestemde partijen geneesmiddelen moeten alleen de hoedanigheden bezitten die door de invoerende landen zijn opgelegd; op die partijen komt op duidelijk zichtbare wijze de vermelding "Exportprodukt" voor;

7° De nodige voorzieningen te treffen opdat de industrie-apotheker ten volle zijn opdracht kan vervullen en hem, zo nodig, onder zijn verantwoordelijkheid, door andere industrie-apothekers of door een persoon die houder is van een wettelijk diploma afgeleverd door een medische faculteit of door een school voor diergeneeskunde te laten bijstaan;

8° Indien de stabiliteit van een geneesmiddel niet bewezen is, de stabiliteit van het produkt te waarborgen binnen de deugdelijkheidstermijn die door hem op het etiket is vermeld.

Vooraleer het produkt in de handel wordt gebracht, worden alle inlichtingen betreffende de stabiliteitsproeven aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin medegedeeld;

9° Alle geneesmiddelen die uitsluitend voor de diergeneeskunde bestemd zijn, te voorzien van een etiket met de duidelijk zichtbare vermelding "Diergeneeskundig gebruik" "Usage vétérinaire".

Art. 21. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent modifier la formule d'un médicament, sans avoir obtenu une nouvelle autorisation. Toutefois les modifications apportées dans la composition des produits de charge font uniquement l'objet d'une notification au service de l'Inspection des Pharmacies.

Art. 22. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent vendre, offrir en vente ou répartir des médicaments qu'aux autres détenteurs d'autorisation et aux pharmaciens d'officine.

Cette prescription n'est pas applicable :

- 1° aux produits qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas aux possibilités de la distribution pharmaceutique normale; la liste et le mode de distribution en sont fixés par le Ministre;
- 2° aux médicaments acquis par l'Etat, en vue d'une campagne de prophylaxie contre les maladies contagieuses ou dans d'autres circonstances à déterminer par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 22 bis. Le grossiste-répartiteur de médicaments est tenu :

- 1° de posséder de façon permanente un stock de médicament lui permettant d'approvisionner journellement et normalement les officines de la région qu'il dessert.

Ce stock doit correspondre d'une part aux deux tiers au moins du nombre de spécialités pharmaceutiques, sérums et vaccins effectivement mis sur le marché et, d'autre part, à la valeur moyenne des chiffres d'affaires menseuls de l'année précédente;

Art. 21. De vergunninghouders mogen de samenstellingen van een geneesmiddel niet wijzigen vooraleer een nieuwe vergunning ontvangen te hebben. Wijzigingen betreffende de samenstelling van de niet actieve bestanddelen moeten evenwel alleen aan de Inspectie der Apotheken worden medegedeeld.

Art. 22. De vergunninghouders mogen uitsluitend geneesmiddelen verkopen, te koop aanbieden of verdelen aan andere vergunninghouders en aan officina-apothekers.

Deze bepaling is niet toepasselijk op :

- 1° de produkten die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn om over de normale farmaceutische distributie afgeleverd te worden en waarvan de lijst en de wijze van distributie door de Minister worden vastgelegd;
- 2° de geneesmiddelen, die door de Staat aangekocht worden, met het oog op een prophylaxecampagne tegen besmettelijke ziekten of in andere, door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, te bepalen omstandigheden.

(Art. 22bis. De groothandelaar-verdeler in geneesmiddelen is ertoe gehouden :

- 1° voortdurend een geneesmiddelenvoorraad te bezitten, waarmede hij dagelijks en normaal kan voorzien in de behoeften van de officina's van de streek die hij bedient.

Die voorraad moet overeenstemmen enerzijds met ten minste twee-derde van het aantal farmaceutische specialiteiten, sera en vaccins die werkelijk op de markt gebracht werden, en anderzijds met de gemiddelde waarde van de maandelijksse omzet van het vorig jaar;

2° d'avoir et de maintenir à sa disposition un personnel, des services de vente et d'exécution ainsi que les moyens de transport nécessaires à assurer l'approvisionnement journalier des officines de la région qu'il dessert;

3° de prendre toutes les dispositions pour assurer la délivrance des médicaments sur le marché, d'urgence dans les cas qui requièrent une livraison urgente, et, sinon, dans les vingt-quatre heures de la commande au plus tard;

4° de prendre toutes les dispositions utiles pour assurer, en cas de nécessité, son remplacement par un autre grossiste-répartiteur inscrit au même rôle de garde. - A.R. 5 juin 1964 -.

5° (Lorsqu'il est de garde, de tenir en permanence un guichet ouvert à la disposition de tous les pharmaciens d'officine et d'organiser, dans la région qu'il dessert, au moins un service de distribution à domicile pour les pharmaciens d'officines hospitalières et pour les pharmaciens d'officine ouverte au public assurant un service de garde, qui lui en font la demande) - A.R. 21 février 1977 -.

(Art. 22 ter. La qualité de grossiste-répartiteur est incompatible avec celle du pharmacien d'officine) - A.R. 5 juin 1964 -.

2° personeel, verkoop- en uitvoeringsdiensten, alsmede vervoermiddelen in toereikend aantal te bezitten en ter beschikking te houden om te kunnen voorzien in de dagelijkse bevoorrading van de officina's van de streek die hij bedient;

3° alle nodige schikkingen te treffen om de op de markt gebrachte geneesmiddelen bij hoogdringendheid te kunnen leveren in de gevallen die zulks vereisen, en, zo niet, uiterlijk vierentwintig uren na de bestelling;

4° alle nuttige schikkingen te treffen om desnoods in zijn vervanging te voorzien door een andere groothandelaar-verdeler die op dezelfde wachtrol voorkomt. - K.B. 5 juni 1964 -.

5° (Wanneer hij van wacht is, bestendig beschikbaar te zijn om op zijn adres geneesmiddelen te leveren aan alle officina-apothekers, evenals tenminste een aflevering aan huis te organiseren binnen zijn gebied voor de apothekers van ziekenhuis-officina's en voor van wacht zijnde apothekers van voor het publiek opengestelde officina's, die er om verzoeken) - K.B. 21 februari 1977 -.

(Art. 22ter. De hoedanigheid van groothandelaar-verdeler is onverenigbaar met die van officina-apotheker). - K.B. 5 juni 1964 -

CHAPITRE VI. DES DISPOSITIONS
PARTICULIERES

Art. 23. Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes, thérapeutiques, produits de perfusion ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, du matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, ou du matériel de substitution ou de prothèse interne, l'enquête prescrite par l'article 5 est effectuée conjointement par le fonctionnaire de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie et par le fonctionnaire-pharmacien désigné à cette fin par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Ils font conjointement rapport.

Art. 24. Sans préjudice des contrôles prévus à l'article 15, l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie assure le contrôle des produits fabriqués ou acquis par l'Etat et destinés à la prophylaxie des maladies transmissibles ainsi que ceux visés à l'article 23, pour lesquels un contrôle en cours de fabrication s'impose pour des raisons techniques ou de santé publique ou encore à ceux qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale.

En ce qui concerne le contrôle des produits visés à l'alinéa précédent qui sont destinés à la médecine vétérinaire, l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie peut s'assurer le concours de spécialistes de cette discipline.

HOOFDSTUK VI - BIJZONDERE
BEPALINGEN

Art. 23. Wanneer de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen, microbische therapeutische preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie, transfusie- of drainagematerieel, of materieel voor vervanging of inwendige prothese, wordt het bij artikel 5 voorgeschreven onderzoek gezamenlijk verricht door de daartoe door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin aangewezen ambtenaar van het Instituut voor hygiëne en epidemiologie en de ambtenaar-apotheker. Zij brengen gezamenlijk verslag uit.

Art. 24. Onverminderd de bij artikel 15 voorgeschreven controlebepalingen, voorziet het Instituut voor hygiëne en epidemiologie in de controle op de produkten die door de Staat bereid of aangekocht worden met het oog op de profylaxe tegen de besmettelijke ziekten alsmede op de in artikel 23 bedoelde produkten, waarvoor tijdens de fabricage om technische redenen of ter wille van de volksgezondheid een controle vereist is, of voor de produkten, die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn voor de normale farmaceutische distributie.

Wat de controle betreft van de in het eerste lid bedoelde produkten die voor de diergeneeskunde bestemd zijn, kan het Instituut voor hygiëne en epidemiologie een beroep doen op specialisten in dit vak.

Art. 25. Indépendamment des autres dispositions du présent arrêté, il faut notamment :

- a) Pour la manipulation et la conservation des souches microbiennes ou virales :

des locaux appropriés et entièrement distincts;

- b) Pour la fabrication des sérums, vaccins, anatoxines, toxines et antigènes :

1° Des locaux distincts pour la préparation et la répartition en unités-vente des produits, ces locaux seront bien ventilés, éclairés et maintenus dans un parfait état de propreté; le pavement en sera imperméable et facilement lavable, les parois seront revêtus d'un produit lavable : ils seront aménagés de façon à présenter toutes les garanties d'aseptie requises;

2° Des locaux appropriés pour la conservation des produits;

3° Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation;

4° Le matériel et les animaux éventuellement nécessaires pour la production et le contrôle;

- c) Pour la fabrication des sérums, en outre :

1° Des écuries répondant à des conditions hygiéniques satisfaisantes;

Art. 25. Afgezien van de andere bepalingen van dit besluit, zijn inzonderheid vereist :

- a) Voor het behandelen en het bewaren van microbische of virale stammen;

gepaste en volstrekt afzonderlijke lokalen;

- b) Voor de fabricage van sera, vaccins, toxines, anatoxines en antigenen :

1° Afzonderlijke lokalen voor de bereiding en de verdeling in verkoopseenheden van de produkten; die lokalen zullen goed gelucht en verlicht zijn en volstrekt zuiver en zindelijk worden gehouden; de vloer zal waterdicht en gemakkelijk afwasbaar zijn, de wanden zullen met een afwasbaar produkt bekleed zijn, zij zullen zodanig ingericht zijn dat zij alle vereiste asepsiewaarborgen bieden;

2° Gepaste lokalen voor het bewaren van de produkten;

3° Materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie;

4° Het materieel en de dieren, die eventueel nodig zijn voor de produktie en de controle;

- c) Daarenboven voor de fabricage van de sera :

1° Stalen die voldoen aan de normale eisen van de hygiëne;

2° *Un local approprié pour le prélèvement du sang des animaux;*

3° *Des animaux sains faisant l'objet d'un contrôle vétérinaire compétent;*

d) *Pour la fabrication des ligatures chirurgicales :*

1° *Des locaux distincts et offrant les garanties d'asepsie requises pour le traitement, la stérilisation, ainsi que pour la répartition en unités-vente des produits. Ces locaux présenteront les caractéristiques définies au littéra b) 1°;*

2° *Le matériel requis pour la récolte ou le transport de la matière première s'il s'agit de boyaux ou de tendons;*

3° *Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation;*

e) *Pour la fabrication des pansements :*

Un ou des autoclaves avec enregistreur et dispositifs de sécurité permettant le contrôle de l'homogénéité de la température atteinte et de sa durée.

Ce matériel devra être conçu de façon à assurer, autant que possible, la fermeture automatique des récipients contenant les pansements avant l'ouverture de l'autoclave;

2° *Een geschikt lokaal voor het afnemen van het bloed van de dieren;*

3° *Gezonde dieren die onder toezicht staan van een bevoegd dierenarts;*

d) *Voor de fabricage van de heelkundige hechtmiddelen :*

1° *Afzonderlijke lokalen die de nodige asepsiewaarborgen bieden voor het behandelen, het steriliseren en het in verkoopseenheden verpakken van de producten. Die lokalen voldoen verder aan de sub littera b), 1° gestelde eisen;*

2° *Het nodige materieel voor het opnemen en het vervoer van de grondstoffen in zoverre het darmen of pezen betreft;*

3° *Materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie;*

e) *Voor de fabricage van de verbandstoffen :*

Eén of meer steriliseerovens met thermograaf en veiligheidsinrichting waarbij de homogeniteit van de bereikte temperatuur en haar duur kunnen worden gecontroleerd.

Dat materieel moet zodanig zijn opgevat dat het, zoveel mogelijk, in de automatische sluiting van de recipiënten met de verbandstoffen voorziet vóór de opening van de steriliseeroven;

f) Pour la préparation du matériel de substitution ou de prothèses chirurgicales :

1° Des locaux distincts offrant les garanties d'aseptie requise pour la préparation, la répartition éventuelle en unités-vente des produits. Ces locaux présenteront les caractéristiques définies au littéra b), 1°;

2° Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation.

Art. 26. Sans préjudice de l'application des autres dispositions légales et réglementaires relatives aux médicaments, les indications précisées ci-après doivent être portées lisiblement, dans au moins une des langues nationales, sur les flacons, bocaux, ampoules, fioles, tubes ou autres récipients contenant :

A. Des substances antibiotiques, sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits de perfusion ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, du matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, du matériel de substitution ou de prothèse interne ou des préparations antibiotiques :

1° Toute mention complémentaire exigée par les caractères du produit et que détermine le Ministre de la Santé publique et de la Famille;

f) Voor de bereiding van het materieel voor vervanging of heelkundige prothese :

1° Afzonderlijke lokalen die de nodige asepsiewaarborgen bieden voor de bereiding en eventueel de verdeling in verkoopseenheden van de produkten. Die lokalen voldoen verder aan de sub-littera b), 1° gestelde eisen;

2° Het materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie.

Art. 26. Onverminderd de toepassing van de andere wetsbepalingen en verordeningen betreffende de geneesmiddelen, moeten de verder genoemde aanduidingen in duidelijke letters en in ten minste één van de landstalen voorkomen op de flessen, flesjes, de ampullen, de bokalen, de buisjes of andere recipiënten, die de hierna vermelde produkten bevatten :

A. Antibiotica, sera, vaccins, antigenen, therapeutische microbiësche preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie-, transfusie- of drainage-materieel, materieel voor vervanging of inwendige prothese of antibiotische preparaten :

1° Elke bijkomende vermelding, die wegens de eigenschappen van het produkt vereist is en door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt bepaald;

2° Sur l'emballage extérieur, toutes indications utiles aux modes d'emploi ou de conservation;

B. Des sérums, vaccins, toxines, anatoxines ou antigènes :

La nature, le cas échéant, des substances conservatrices ou adjuvantes et leur quantité en poids pour 100 ml. de produits :

C. Des sérums, curatifs ou préventifs :

Le nombre d'unités antitoxiques internationales, par ml., lorsqu'elles existent;

D. Des anatoxines :

le nombre d'unités antigéniques par ml.;

E. Des vaccins liquides :

(Le type et le nombre de micro-organismes par ml., g. ou dose pour autant qu'il ne s'agisse pas de vaccins lysés) - A.R. 10 février 1961 -.

F. Des ligatures chirurgicales :

La dimension et le type de la ligature, la nature du liquide conservateur et des antiseptiques, l'indication de la possibilité de stérilisation par ébullition, ou sa contre-indication;

G. (...abrogé par A.R. du 10 février 1961)

II. Des préparations antibiotiques injectables :

2° Op de buitenverpakking, alle nuttige vermeldingen betreffende de bewaring of de gebruiksaanwijzing;

B. Sera, vaccins, toxines, anatoxines en antigenen :

Eventueel de aard van de toegevoegde stoffen of bewaarmiddelen alsmede hun gewichtshoeveelheid voor 100 ml. van het produkt;

C. Curatieve of preventieve sera :

Het aantal internationale antitoxineeenheden per ml., zo deze werden bepaald;

D. Anatoxines :

Het aantal antigenische eenheden per ml.;

E. Vaccins in vloeibare vorm :

(Het type en het aantal micro-organismen per ml., g. of dosis, in zoverre het geen gelyseerde vaccins betreft;) - K.B. 10 februari 1961 -.

F. Heelkundige hechtmiddelen :

De afmeting en het type van het hechtmiddel, de aard van het vloeibaar bewaarmiddel en van de antiseptica, de aanwijzing van de sterilisatiemogelijkheid bij kooktemperatuur of de tegenaanwijzing ervan;

G. (... opgeheven bij K.B. van 10 februari 1961);

H. Inspuitbare antibiotische preparaten :

Les indications quantitatives des produits actifs comprenant la teneur totale, exprimée en grammes, milligrammes ou unités internationales par emballage et éventuellement le titre en milligramme ou en gramme.

En ce qui concerne les autres préparations antibiotiques non injectables, elles mentionneront leur teneur par gramme ou par dose unitaire.

Les abréviations dans la rédaction de la formule sont autorisées pour les produits de charge à condition qu'aucune confusion ne soit possible.

Art. 27. Par dérogation à l'article 2, la préparation et la stérilisation de ligatures chirurgicales résorbables est soumise à autorisation, même lorsque ces produits ne sont pas destinés au commerce ou à la distribution en gros.

Art. 28. Il est interdit d'inclure tout ou partie d'un terme désignant un médicament, dans le nom déposé ou le nom d'emprunt destiné à identifier un produit spécialisé, si ce dernier ne contient pas le médicament correspondant ou si ce fait est de nature à induire le public en erreur.

Art. 29. (L'usage de matières colorantes ou de récipients qui seraient de nature à masquer une altération du médicament est interdit.

*Seuls les colorants autorisés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille peuvent être utilisés dans la fabrication des médicaments).
- A.R. 20 novembre 1962 -.*

De kwantitatieve aanwijzingen betreffende de actieve produkten per verkoopseenheid met opgave in grammes, milligrammen of internationale eenheden van het volledig gehalte en eventueel van het gehalte per milligram of gram opgeven.

Voor de andere niet inspuitsbare antibiotische preparaten, wordt het gehalte per gram of per dosis vermeld.

Afkortingen worden in de opgave van de formule toegelaten voor niet actieve bestanddelen op voorwaarde dat geen verwarring mogelijk is.

Art. 27. In afwijking van artikel 2, is het bereiden en steriliseren van resorbeerbare heelkundige hechtmiddelen aan vergunning onderworpen, zelfs wanneer deze produkten niet voor de handel of de verdeling in het groot bestemd zijn.

Art. 28. Het is verboden een term die een geneesmiddel aanwijst geheel of gedeeltelijk op te nemen in de gedeponeerde of ontleende naam die moet dienen om een specialiteit te identificeren, wanneer deze laatste het overeenstemmend geneesmiddel niet bevat of wanneer het publiek erdoor kan misleid worden.

Art. 29. (Het gebruik van kleurstoffen of van recipiënten, die een ontaarding van het geneesmiddel zouden kunnen verbergen, is verboden.

Alleen de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin toegelaten kleurstoffen mogen de bij fabricage van de geneesmiddelen gebruikt worden) - K.B. 20 november 1962 -.

CHAPITRE VII - DU CONSEIL DE
CONCILIATION ET D'ARBITRAGE

Art. 30. (Abrogé par A.R. 12 décembre 1977)

Art. 31. (abrogé par A.R. 12.décembre 1977).

Art. 32. (abrogé par A.R. 12 décembre 1977)

CHAPITRE VIII - DE L'ENREGISTRE-
MENT DE LA SPECIALITE
PHARMACEUTIQUE

Art. 33. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33bis. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33ter. (Abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33 quater. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 33 quinquies. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 34. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 35. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 36. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37bis. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37ter. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

HOOFDSTUK VII - VERZOENINGSRAAD EN
ARBITRAGERAAD

Art. 30. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

Art. 31. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

Art. 32. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

HOOFDSTUK VIII - REGISTRATIE
VAN DE FARMACEUTISCHE
SPECIALITEIT

Art. 33. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33bis. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33ter. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33quater. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33quinquies. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 34. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 35. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 36. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 37. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 37bis. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 37ter. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

CHAPITRE IX - DES DEROGATIONS

Art. 38. (En faveur des intéressés qui justifiaient de l'impossibilité de se conformer à certaines dispositions de l'arrêté, des dérogations temporaires à ces dispositions peuvent être accordées par le Ministre de la Santé publique après avis de la commission instituée par l'article 6, pour des périodes renouvelables de deux ans au plus). - A.R. 18 décembre 1970 -.

Art. 39. Des dérogations peuvent également être accordées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille après avis de la commission instituée à l'article 6, en faveur des intéressés qui justifiaient, pour des raisons économiques, de l'impossibilité de se conformer aux dispositions prévues aux articles 3, 4° et 15, 1°, à condition de confier le contrôle de chaque lot de fabrication à un laboratoire agréé à cet effet par le (Ministre) de la Santé publique et de la Famille. - A.R. 10 février 1961 -.

(Art. 39bis. Des dérogations peuvent également être accordées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille en faveur des intéressés qui justifiaient de la nécessité de recruter pour la surveillance de la fabrication et le contrôle des produits finis repris à l'article 1er, 1° sous A., litt. b, c, d, e, et sous B., litt. d, e, l, g, du présent arrêté, une personne porteur d'un diplôme légal délivré par une Faculté de médecine ou une école vétérinaire, au lieu d'un pharmacien d'industrie.

La demande doit être appuyée de documents justificatifs établissant que la personne engagée :

HOOFDSTUK IX - DE AFWIJINGEN

Art. 38. (Aan de belanghebbenden, die het bewijs leveren dat zij in de onmogelijkheid verkeren sommige bepalingen van dit besluit na te komen kan de Minister van Volksgezondheid, op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie, tijdelijke afwijkingen van deze bepalingen toestaan voor achtereenvolgende termijnen van ten hoogste twee jaar) - K.B. 18 december 1970 -.

Art. 39. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan eveneens, op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie, afwijkingen toestaan aan de belanghebbende die het bewijs leveren dat zij, om economische redenen, in de onmogelijkheid verkeren de bepalingen van artikelen 3°, 4° en 15, 1°, na te komen, onder de voorwaarde de controle van elke fabricage partij aan een te dien einde door de (Minister) van Volksgezondheid en van het Gezin erkend laboratorium toe te vertrouwen. - K.B. 10 februari 1961 -.

(Art. 39bis. Afwijkingen kunnen eveneens door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin worden toegestaan ten gunste van de belanghebbenden die het bewijs leveren dat het voor het toezicht op de fabricage van en de controle op de bij artikel 1, 1°, sub A, litt. b, c, d, e, en sub. B. litt. d, e, f, g, van dit besluit vermelde afgewerkte produkten, nodig is een persoon aan te werven die houder is van een wettelijk diploma dat werd afgeleverd door een geneeskundige faculteit of door een dierengeneeskundige school, in plaats van een industrie-apotheker.

Bij de aanvraag moeten verantwoordingsstukken worden gevoegd waaruit blijkt dat de aangeworven persoon :

1° est porteur d'un diplôme légal précité;

2° à effectuer un stage d'au moins deux ans, comportant la technique de l'analyse des sérums et vaccins;

- a) soit dans un laboratoire d'analyse appartenant à une firme belge ou étrangère;
- b) soit dans un laboratoire universitaire ou d'Etat;
- c) soit dans un laboratoire agréé en vertu des dispositions du présent arrêté.

Chaque demande fait l'objet d'une enquête administrative par les fonctionnaires visés à l'article 23 du présent arrêté.

Le rapport est soumis à la commission instituée par l'article 6 du présent arrêté. Celle-ci transmet au Ministre ses conclusions motivées). - A.R. 10 février 1961 -

Art. 40. Sur avis conforme de la commission consultative, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut accorder au pharmacien d'officine la dérogation prévue à l'article 38 pour une durée supérieure à celle fixée par cet article.

Art. 41. § 1er. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, sur avis de la commission instituée par l'article 6, accorder des dérogations aux dispositions des articles 15, 1° alinéa 2 et 15, 2°, relatives au contrôle de la conformité des médicaments aux lois et règlements.

1° houder is van een bovenvermeld wettelijk diploma;

2° een stage van ten minste twee jaar heeft volbracht, welke de techniek van de analyse van de serums en vaccins omvat;

- a) hetzij in een laboratorium voor analyses behorende aan een Belgische of aan een buitenlandse firma;
- b) hetzij in een academisch of Rijkslaboratorium;
- c) hetzij in een krachtens de bepalingen van dit besluit erkend laboratorium.

Iedere aanvraag geeft aanleiding tot een administratief onderzoek door de bij artikel 23 van dit besluit bedoelde ambtenaren.

Het rapport wordt ingediend bij de commissie die bij artikel 6 van dit besluit is opgericht. De commissie maakt haar met redenen omklede conclusies aan de Minister over) - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 40. Op eensluidend advies van de commissie van advies kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin aan de officina-apotheker de in artikel 38 bedoelde afwijking toestaan voor een langere duur dan aldaar bepaald.

Art. 41. § 1. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie afwijkingen toestaan van de bepalingen van artikel 15, 1°, tweede lid, en 15, 2°, betreffende de controle op de conformiteit van de geneesmiddelen met de wetten en verordeningen.

Ces dérogations peuvent être accordées dans la mesure où les intéressés justifient de l'impossibilité partielle ou totale de contrôler ou de faire contrôler certains constituants d'un médicament.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille détermine les conditions à remplir par les intéressés pour bénéficier de ces dérogations. Celles-ci sont inscrites dans un registre tenu par lui.

§ 2. Les réceptifs et emballages de tout médicament pour lequel il a été obtenu une dérogation partielle ou totale doivent porter lisiblement le numéro de la dérogation accordée.

Art. 42. *Dans des cas exceptionnels, le Ministre de la Santé publique et de la Famille, peut, à la demande du détenteur d'autorisation, accorder des dérogations concernant l'inscription de produits de charge dans le libellé de la formule. La nature des dérogations admises sera mentionnée sur l'autorisation par un numéro qui sera, dans ce cas, reproduit sur les emballages.*

Art. 43. *Lorsqu'il s'agit d'un médicament nouveau destiné aux essais thérapeutiques, le Ministre peut, à la requête et sous la responsabilité du détenteur d'autorisation, dispenser celui-ci pour le médicament en question de tout ou partie des obligations prévues par le présent arrêté.*

Die afwijkingen kunnen worden toegestaan voor zover de belanghebbenden het bewijs leveren dat het hun geheel of ten dele onmogelijk is bepaalde bestanddelen van een geneesmiddel te controleren of te doen controleren.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalt de voorwaarden waaraan de belanghebbenden moet voldoen om die afwijkingen te bekomen. Deze worden in een door hem gehouden register ingeschreven.

§ 2. Op de receptiënten en verpakkingen van elk geneesmiddel, waarvoor een gedeeltelijke of totale afwijking is bekomen, dient het nummer van de toegestane afwijking leesbaar te worden vermeld.

Art. 42. *In uitzonderlijke gevallen kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, op aanvraag van de vergunninghouder, afwijkingen toestaan betreffende het vermelden van niet actieve bestanddelen in de formule. De aard van de toegestane afwijkingen dient op de vergunning vermeld door middel van een nummer dat eveneens op de verpakkingen zal worden aangebracht.*

Art. 43. *Wanneer het een nieuw geneesmiddel betreft dat voor therapeutische proeven is bestemd, kan de Minister, op verzoek van de vergunninghouder en op diens verantwoordelijkheid, hem, wat dit, geneesmiddel betreft, geheel of gedeeltelijk van de verplichtingen van dit besluit ontslaan.*

CHAPITRE X - DE LA DISPENSATION

Art. 44. La dispensation des produits repris au présent arrêté est réservée aux pharmaciens d'officine ainsi qu'aux médecins et médecins vétérinaires autorisés à tenir dépôt de médicaments.

Cette disposition n'est toutefois pas applicable :

- 1° aux produits qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale et dont la liste ainsi que le mode de distribution sont arrêtés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille;
- 2° aux médicaments préparés ou acquis par l'Etat en vue d'une campagne de prophylaxie contre les maladies contagieuses, ou dans d'autres circonstances à déterminer par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 44bis. Tout médicament dispensé porte l'indication de l'identité de celui qui l'a délivré.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut imposer les modalités de cette identification - A.R. 20 novembre 1962 -.

Art. 45. Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins et les médecins vétérinaires tenant dépôt sont tenus :

HOOFDSTUK X - DE TERHANDSTELLING

Art. 44. De in dit besluit vermelde produkten mogen alleen worden terhandgesteld door de officina-apothekers, alsmede door geneesheren en dierenartsen die vergunning hebben om een geneesmiddelendepot te houden.

Deze bepaling is echter niet toepasselijk :

- 1° op de produkten die, wegens hun aard of hun eigenschappen, niet voor de normale farmaceutische distributie geschikt zijn en waarvan de lijst en de wijze van distributie door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin worden vastgesteld;
- 2° op de geneesmiddelen die door de Staat bereid of aangekocht werden met het oog op een profylaxecampagne tegen besmettelijke ziekten, of in andere door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin te bepalen omstandigheden.

(Art. 44bis. Op elk ter hand gesteld geneesmiddel moet de identiteit worden vermeld van degene die het heeft afgeleverd.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan de modaliteiten van die identificatie opleggen). - K.B. 20 november 1962 -.

Art. 45. De officina-apothekers en de geneesheren en dierenartsen, die een depot houden, moeten :

- 1° de posséder les installations nécessaires à la conservation, dans les conditions requises, des produits visés par le présent arrêté;
- 2° d'effectuer extemporanément toute préparation qui n'est pas susceptible de conservation prolongée;
- 3° d'apposer sur l'étiquette du récipient contenant une préparation visée au 2° du présent article et délivrée au malade, outre les modes d'emploi et de conservation du produit, la mention "Produit de conservation limitée".

(Art. 46. § 1er. Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins et les médecins vétérinaires autorisés à tenir dépôt sont responsables de la qualité des médicaments qu'ils délivrent ainsi, que de leur conformité.

§ 2. Ils peuvent, sous leur responsabilité et à condition d'en informer au préalable l'Inspection générale de la Pharmacie, charger du contrôle de la composition qualitative et quantitative des médicaments, des laboratoires agréés à cet effet par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

§ 3. Les directeurs des laboratoires visés au § 2 tiennent à la disposition de l'Inspection générale de la Pharmacie un échantillon scellé des médicaments analysés, pendant leur durée de validité avec un maximum de cinq ans.

- 1° over de nodige installaties beschikken voor de bewaring, onder de vereiste voorwaarden, van de bij dit besluit bedoelde producten;
- 2° elk preparaat, met beperkt bewaringsvermogen, onmiddellijk vóór het gebruik klaarmaken;
- 3° op het etiket van de aan de zieke afgeleverde recipiënt van een onder 2° van dit artikel bedoeld preparaat, benevens de aanwijzingen betreffende het gebruik en de bewaring van het produkt, de vermelding "Produkt met beperkt bewaringsvermogen" aanbrengen.

(Art. 46. § 1. De officina-apothekers alsook de geneesheren en dierenartsen die vergunning bezitten om een geneesmiddelendepot te houden, zijn verantwoordelijk voor de houdbaarheid van de geneesmiddelen die zij afleveren alsook voor hun conformiteit.

§ 2. Onder hun verantwoordelijkheid en op voorwaarde dat zij er vooraf de Algemene Apothekeninspectie van verwittigen mogen zij de tot dit doel door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin erkende laboratoria met de controle op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de geneesmiddelen belasten.

§ 3. De directeurs van de in § 2 bedoelde laboratoria houden, gedurende de geldigheidsduur ervan en ten hoogste vijf jaar, een verzegeld monster van de geanalyseerde geneesmiddelen ter beschikking van de Algemene Apothekeninspectie.

Ils transmettent immédiatement au Ministre de la Santé publique et de la Famille les résultats analytiques de tout médicament trouvé non conforme) - A.R. 20 novembre 1962 -.

(Art. 46bis. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut ordonner aux producteurs et importateurs de spécialités pharmaceutiques déjà enregistrées, la remise d'un échantillon du standard qui a servi à la fabrication ainsi que les normes analytiques.

A défaut de remise dans le délai imparti, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre l'enregistrement de la spécialité et en interdire temporairement la vente) - A.R. du 20 novembre 1962 -.

(L'article 47 est abrogé par A.R. du 20 novembre 1962)-.

(Article 48. § 1er. Lorsqu'il n'existe pas sur le marché de médicament ayant une composition identique en principes actifs ou sous la forme pharmaceutique prescrite, le pharmacien d'officine peut, en vue d'exécuter une prescription médicale nominative en sa possession, importer un médicament à usage humain non enregistré.

§ 2 Lorsqu'un pharmacien d'officine a été invité à exécuter une prescription médicale dans les circonstances visées au § 1er, il peut demander à l'Inspection générale de la pharmacie l'autorisation d'importer une quantité déterminée du médicament en question en vue d'exécuter un certain nombre de prescriptions similaires.

Zij maken onmiddellijk aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de analytische uitslagen over van elk niet-conform bevonden geneesmiddel). - K.B. 20 november 1962 -.

(Art. 46bis. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan de voortbrengers en invoerders van reeds geregistreerde farmaceutische specialiteiten bevelen een monster van het standaardprodukt, dat voor de fabricage gebruikt werd, alsook de analytische normen ervan over te maken.

Indien het gevraagde binnen de opgelegde termijn niet wordt overgemaakt, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de registratie van de specialiteit schorsen en de verkoop ervan tijdelijk verbieden). - K.B. van 20 november 1962 -.

(Art. 47. wordt ingetrokken bij K.B. van 20 november 1962).

(Artikel 48. § 1. Wanneer geen geneesmiddel met identieke samenstelling in actieve bestanddelen of onder de voorgeschreven farmaceutische vorm op de markt aanwezig is, mag de officina-apotheker, met het oog op de uitvoering van een in zijn bezit zijnde nominatief medisch voorschrift, een niet geregistreerd geneesmiddel voor menselijk gebruik invoeren.

§ 2. De officina-apotheker die om de uitvoering van een medisch voorschrift werd verzocht in de omstandigheden bedoeld in § 1, kan aan de Algemene Farmaceutische Inspectie toelating vragen om een bepaalde hoeveelheid van het betrokken geneesmiddel in te voeren ten einde een aantal soortgelijke voorschriften te kunnen uitvoeren.

La demande est faite par lettre recommandée à la poste. Elle indique la dénomination du médicament et la quantité concernée.

Si un refus d'autorisation n'est pas notifié au demandeur dans le mois qui suit l'envoi de la demande, l'autorisation est considérée comme accordée.

Un refus est sans incidence sur l'attribution d'autres autorisations en vertu du présent paragraphe ou sur les importations effectuées en application du § 1er.

§ 3. Le non respect des dispositions du présent article entraîne le retrait de toutes les autorisations qui ont été délivrées au pharmacien en question en application du § 2.

Art. 48bis. Un médicament non enregistré à usage vétérinaire ne peut être importé par le pharmacien d'officine que dans les conditions suivantes :

- 1° il ne peut pas exister sur le marché de médicament ayant une composition identique en principes actifs ou ayant un effet thérapeutique équivalent;
- 2° le médicament doit être prescrit par un médecin vétérinaire habilité à exercer la médecine vétérinaire en Belgique
- 3° la prescription doit être datée et signée par le médecin vétérinaire prescripteur et comprendre les indications suivantes :

De aanvraag wordt ingediend per aangetekende brief en vermeldt de benaming van het geneesmiddel en de betrokken hoeveelheid.

Indien binnen de maand na de verzending van de aanvraag, geen weigering van de toelating werd medegedeeld aan de aanvrager, wordt de toelating geacht te zijn toegekend.

Een weigering is zonder gevolg op het verlenen van andere toelatingen krachtens deze paragraaf of op de invoer, uitgevoerd in toepassing van § 1.

§ 3. Bij niet naleving van de bepalingen van dit artikel, worden alle toelatingen die met toepassing van § 2 aan de betrokken apotheken werden verleend, ingetrokken.

Art. 48bis. Een niet-geregistreerd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag door de officina-apotheker slechts worden ingevoerd onder de volgende voorwaarden :

- 1° er mag op de markt geen geneesmiddel bestaan met een identieke samenstelling in actieve bestanddelen of met een gelijkwaardige therapeutische werking;
- 2° het geneesmiddel moet worden voorgeschreven door een dierenarts, die gemachtigd is de diergeneeskunde in België uit te oefenen
- 3° het voorschrift moet door de voorschrijvende dierenarts gedateerd en ondertekend worden en de volgende vermeldingen bevatten :

- a) - l'identité du prescripteur,
- b) - l'identité du propriétaire ou du détenteur des animaux,
- c) - le nombre d'animaux concernés,
- d) - la date à laquelle l'examen des animaux a été effectué par le prescripteur,
- e) - qu'il n'existe pas sur le marché de médicament ayant un effet thérapeutique équivalent.

Art 48ter § 1er. Le pharmacien d'officine doit transcrire ou faire transcrire immédiatement, sans blanc ni surcharge, dans un registre particulier, aussi bien l'importation que la délivrance de tout médicament soumis aux dispositions des articles 48 et 48bis.

Il mentionne :

- 1° - la dénomination du médicament,
- 2° - la quantité concernée,
- 3° - l'identité du destinataire,
- 4° - l'identité de l'exportateur,
- 5° - la date d'importation,
- 6° - la date de délivrance.

Il doit en outre transmettre trimestriellement à l'Inspection générale de la pharmacie une copie des inscriptions effectuées au registre au cours du trimestre écoulé.

§ 2. Sans préjudice de la responsabilité du prescripteur, le pharmacien d'officine assume la responsabilité du médicament qu'il importe conformément aux dispositions du présent arrêté.

- a) - de l'identité van de voorschrijver;
- b) - de l'identiteit van de eigenaar of houder van de dieren,
- c) - het aantal betrokken dieren,
- d) - de datum waarop het onderzoek van de dieren door de voorschrijver werd uitgevoerd,
- e) - dat er op de markt geen geneesmiddel met een gelijkwaardige therapeutische werking bestaat.

Art. 48ter § 1. De officina-apotheker dient onmiddellijk zonder blanco of overschrijven, zowel de invoer als de aflevering van de aan de bepalingen van de artikelen 48 en 48bis onderworpen geneesmiddelen, in te schrijven of te laten inschrijven in een bijzonder register.

Hij vermeldt :

- 1° - de benaming van het geneesmiddel,
- 2° - de betrokken hoeveelheid,
- 3° - de identiteit van de bestemming,
- 4° - de identiteit van de uitvoerder,
- 5° - de datum van invoer,
- 6° - de datum van aflevering.

Bovendien maakt hij elk trimester aan de Algemene Farmaceutische Inspectie een copie over van de registerinschrijvingen gedurende het afgelopen trimester.

§ 2. Onverminderd de verantwoordelijkheid van de voorschrijver, is de officina-apotheker verantwoordelijk voor het geneesmiddel dat hij overeenkomstig de bepalingen van dit besluit invoert.

Art. 48quater. Les dispositions des articles 48, 48bis et 48ter ne sont pas applicables aux médicaments dont l'enregistrement est radié ou suspendu.) - A.R. 29 janvier 1987 -.

CHAPITRE XI - DU CONTROLE ET DES SANCTIONS

Art. 49. § 1er. Sans préjudice des devoirs qui incombent aux officiers de police judiciaire, les inspecteurs des pharmacies ont pour mission de veiller à l'application des dispositions du présent arrêté.

§ 2. La même mission incombe aux fonctionnaires de l'Institut d'hygiène et d'Epidémiologie en ce qui concerne les sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits de perfusions ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, matériel de substitution ou de prothèse interne.

§ 3. La prise d'échantillons sera opérée conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 28 février 1891 contenant règlement relatif à l'inspection du commerce des denrées alimentaires et au mode de prise d'échantillons.

Art. 48quater. De bepalingen van de artikelen 48, 48bis en 48ter zijn niet van toepassing op de geneesmiddelen waarvan de registratie is geschrapt of geschorst.) - K.B. 29 januari 1987 -.

HOOFDSTUK XI - TOEZICHTS- EN STRAFBEPALINGEN

Art. 49. § 1. Onverminderd de plichten van de officieren van de gerechtelijke politie, hebben de inspecteurs van de apotheken opdracht te waken voor de toepassing van de bepalingen van dit besluit.

§ 2. Voor de sera, vaccins, antigenen, therapeutische microbische preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie- transfusie- of drainagematerieel, alsmede materieel voor vervanging of inwendige prothese, hebben ook de ambtenaren van het Instituut voor hygiëne en epidemiologie die opdracht.

§ 3. De monsters worden genomen overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 28 februari 1891, betreffende het toezicht over de handel in eetwaren en de wijze waarop de monsters dienen genomen.

§ 4. (Sur simple demande de l'inspecteur général des pharmacies, le détenteur d'autorisation lui transmet authentifiés de sa signature, une copie du protocole d'analyse prévu à l'article 15 et le détail des méthodes analytiques utilisées). - A.R. 10 février 1961 -.

Art. 50. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent s'opposer à l'enlèvement immédiat des médicaments qui sont trouvés altérés ou non conforme aux dispositions légales et réglementaires ou lorsqu'ils n'ont pas subi les contrôles prescrits.

Ils sont tenus de retirer à leurs frais du marché tout le lot de médicaments, au plus tard dans le mois de la notification de la constatation et de le tenir à la disposition de l'inspecteur des pharmacies.

Art. 51. (Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre l'une des autorisations prévues à l'article 2, pour une durée ne pouvant excéder un mois, si l'une des conditions déterminées aux articles 3, 4, 15 à l'article 20, 3°, 4°, 5°, 6°, 7° ainsi qu'aux articles 22 bis, 29 et 50 n'est plus remplie) - A.R. 5 juin 1964 -.

La durée de suspension peut être de deux mois pour le détenteur d'autorisation visé à l'article 16.

La suspension peut s'appliquer à tout ou partie de l'activité de l'entreprise visée.

§ 4. (Op eenvoudig verzoek van de inspecteur-generaal van de apotheken, doet de vergunninghouder hem een afschrift van het gevraagde analyse-protocol, bedoeld in artikel 15, en het detail van de aangewende analyse-methodes, voor overeenkomstig getekend, geworden). - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 50. De vergunninghouders mogen er zich niet tegen verzetten dat geneesmiddelen die ontaard of niet conform de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen worden bevonden, of de voorgeschreven controles niet hebben ondergaan, onmiddellijk worden weggehaald.

Zij zijn verplicht, uiterlijk binnen één maand na de kennisgeving van de vaststelling, op eigen kosten, de ganse partij geneesmiddelen uit de handel te trekken en ze ter beschikking van de apothekeninspectie te houden.

Art. 51 (De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan een van de in artikel 2 bedoelde vergunningen voor een termijn van ten hoogste één maand schorsen, indien één van de in artikelen 3, 4, 15, in artikel 20, 3°, 4°, 5°, 6°, 7° alsmede in de artikelen 22bis, 29 en 50 gestelde voorwaarden niet meer nageleefd wordt). - K.B. 5 juni 1964 -.

Voor de in artikel 16 bedoelde vergunninghouder kan de schorsingsduur twee maanden bedragen.

De schorsing slaat op de totale activiteit van het betrokken bedrijf of op een deel ervan.

La proposition de suspension est faite au Ministre de la Santé publique et de la Famille par le fonctionnaire pharmacien visé à l'article 5, qui transmet une copie de son rapport à l'intéressé par lettre recommandée à la poste.

Le Ministre statue après avoir pris l'avis motivé de la commission consultative prévue à l'article 6.

En cas de nouvelle infraction dans les cinq ans qui suivent une suspension, l'autorisation peut être retirée par le Ministre, sur avis motivé de la commission consultative; cet avis est donné dans les trente jours.

La commission consultative ne donne son avis dans les deux cas qu'après avoir entendu l'intéressé sur ses moyens de défense.

Art. 52. (Sans préjudice de l'application des peines prévues par l'article 17 de la loi du 12 mars 1818 réglant tout ce qui est relatif à l'exercice des différentes branches de l'art de guérir, les infractions aux dispositions du présent arrêté sont punies conformément à la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments) - A.R. 26 août 1964 -.

Art. 53. Indépendamment des poursuites judiciaires et des mesures administratives prévues par le présent arrêté, s'il est constaté que le détenteur d'autorisation met sur le marché un médicament importé avant d'avoir fait procéder à l'établissement de la conformité en faisant effectuer l'analyse qualitative complète et l'analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs de ce médicament, ou si le médicament, bien que trouvé conforme, a été mis sur le marché, l'intéressé doit soumettre à l'examen d'un laboratoire agréé tous les lots de ce médicament importés ultérieurement.

Het voorstel tot schorsing wordt bij de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin ingediend door de in artikel 5 genoemde ambtenaar-apotheker, die bij een ter post aangezekende brief een afschrift van zijn verslag aan de betrokkene doet toekomen.

De Minister doet uitspraak, na vooraf advies van de in artikel 6 bedoelde commissie van advies te hebben ingewonnen.

Indien een nieuwe overtreding gepleegd wordt binnen vijf jaar na een schorsing, kan de vergunning door de Minister ingetrokken worden op gemotiveerd advies van de commissie van advies; dit advies wordt binnen dertig dagen verstrekt.

De commissie brengt in beide gevallen slechts advies uit, nadat betrokkene werd onderhoord in zijn verdedigingsbesluiten.

Art. 52. (Onverminderd de straffen bepaald in artikel 17 van de wet van 12 maart 1818, tot regeling van al wat het uitoefenen der verschillende takken der geneeskunde betreft, wordt overtreding van de bepalingen van dit besluit gestraft overeenkomstig de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen) - K.B. 26 augustus 1964 -.

Art. 53. Onverminderd de rechtsvervolgingen en administratieve maatregelen in dit besluit bepaald, moet de vergunninghouder, wanneer vastgesteld wordt dat hij een geïmporteerd geneesmiddel in de handel brengt, vooraleer het conform te hebben doen verklaren door de volledige kwalitatieve analyse en de kwantitatieve analyse van ten minste alle actieve bestanddelen van het geneesmiddel te laten verrichten, of dat een niet-conform geneesmiddel in de handel werd gebracht, al de later ingevoerde partijen van dit geneesmiddel aan het onderzoek van een erkend laboratorium onderwerpen.

Cette obligation lui est notifiée par le fonctionnaire-pharmacien par lettre recommandée à la poste.

Il peut, par lettre recommandée à la poste, interjeter appel dans les huit jours auprès du Ministre de la Santé publique et de la Famille, qui statue endéans les trente jours, après avoir pris l'avis de la commission consultative.

Art. 54. § 1er. Sans préjudice de sanctions pénales éventuelles, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre pour quinze jours l'inscription à la liste des pharmaciens d'industrie, ou tout pharmacien d'industrie qui a faussement attesté la conformité d'un médicament.

§ 2. En cas de récidive dans les cinq ans, la durée de suspension peut être portée à un an.

(§ 3. Ces décisions sont prises après avoir pris l'avis de la commission consultative prévue à l'article 6. Celle-ci ne donne son avis qu'après avoir entendu les intéressés sur leurs moyens de défense) - A.R. 12 décembre 1977 -.

CHAPITRE XII - DISPOSITIONS FINALES

Art. 55. Les membres non-fonctionnaires des commissions prévues au présent arrêté sont indemnisés de leurs frais de déplacement et reçoivent des jetons de présence selon le tarif prévu pour les membres de commissions permanentes du Ministère de la Santé publique et de la Famille.

Die verplichting wordt hem ter kennis gebracht door de in artikel 5 genoemde ambtenaar-apotheker bij een ter post aangetekend schrijven.

Hij kan bij een ter post aangetekend schrijven binnen acht dagen beroep instellen bij de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, die binnen dertig dagen en op advies van de commissie van advies uitspraak doet.

Art. 54. § 1. Onverminderd de eventueel toe te passen strafrechterlijke sancties, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de inschrijving op de lijst van de industrie-apothekers voor vijftien dagen schorsen ten opzichte van een industrie-apotheker die ten onrechte een geneesmiddel conform heeft verklaard.

§ 2. In geval van herhaling binnen vijf jaar, kan de schorsingsduur op één jaar worden gebracht.

(§ 3. Deze beslissingen worden genomen nadat het advies werd ingewonnen van de commissie voorzlen in artikel 6. Deze commissie geeft enkel haar advies, nadat ze de geïnteresseerden over hun middelen ter verdediging heeft gehoord). - K.B. 12 december 1977 -.

HOOFDSTUK XII - SLOTBEPALINGEN

Art. 55. De leden niet-ambtenaren van de bij dit besluit bepaalde commissies, worden voor hun verplaatsingskosten vergoed en ontvangen presentiegeld volgens het tarief dat is vastgesteld voor de leden van de vaste commissies van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin.

Art. 56. Les autorisations accordées en vertu de l'arrêté royal du 20 août 1955 demeurent valables pour autant que les intéressés aient, dans les six mois de la publication du présent arrêté, souscrit les engagements stipulés par celui-ci, et communiqué les renseignements qu'il prescrit de fournir.

Les demandes d'autorisation introduites au cours de la même période ne seront prises en considération que si les mêmes conditions se trouvent remplies.

Art. 57. Tout bénéficiaire d'une dérogation accordée en vertu de l'arrêté royal du 20 août 1955 devra introduire une nouvelle demande dans les six mois de la publication du présent arrêté. Cette demande fera l'objet d'un examen.

Art. 58. Dès l'entrée en vigueur des dispositions du présent arrêt, seront abrogés :

- 1° l'arrêté royal du 11 septembre 1936, portant réglementation des sérums antidiphthériques, antitétaniques, modifié par l'arrêté du Régent du 11 février 1947 et par l'arrêté royal du 18 décembre 1950;
- 2° l'arrêté royal du 12 septembre 1936, portant réglementation des vaccins anti-varioliques, antityphiques et antiparatyphiques;
- 3° l'arrêté royal du 13 septembre 1936, portant réglementation de l'anatoxine diphthérique modifié par l'arrêté du Régent du 13 février 1947;

Art. 56. De vergunningen toegestaan op grond van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, blijven geldig voor zover belanghebbenden binnen zes maanden na de bekendmaking van het onderhavig besluit, de verbintenissen aangaan welke het voorschrift en de krachtens dit besluit te verstrekken inlichtingen mededelen.

Aanvragen om vergunning, ingediend gedurende hetzelfde tijdbestek, komen enkel onder dezelfde voorwaarden in aanmerking.

Art. 57. Hij die een afwijking heeft bekomen op grond van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, moet binnen zes maanden na de bekendmaking van het onderhavig besluit, een nieuwe aanvraag indienen. Over die aanvraag wordt dan een onderzoek ingesteld.

Art. 58. Bij het inwerkingtreden van de bepalingen van dit besluit worden opgeheven :

- 1° het koninklijk besluit van 11 september 1936, houdende reglementering op de antidiphtherie- en antitetanuserums, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 11 februari 1947 en bij het koninklijk besluit van 18 december 1950;
- 2° het koninklijk besluit van 12 september 1936, houdende reglementering op de antipokken-, antityphus- en antiparatyphusvaccins;
- 3° het koninklijk besluit van 13 september 1936, houdende reglementering op de diphtherie-anatoxine, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 13 februari 1947;

- 4° l'arrêté royal du 9 avril 1940, portant réglementation du sérum anti-gangréneux, modifié par les arrêtés du Régent du 6 février 1946 et du 10 février 1947;
- 5° l'arrêté du Régent du 11 février 1946, portant réglementation de la fabrication des sérums, vaccins, toxines et anatoxines, des catguts, ainsi que des pansements stériles;
- 6° l'arrêté du Régent du 11 février 1946, portant réglementation de l'anatoxine tétanique, modifiée par l'arrêté du Régent du 12 février 1947;
- 7° l'arrêté du Régent du 27 janvier 1947, organisant le contrôle des sérums, vaccins, toxines, anatoxines, des catguts et des pansements stériles de fabrication étrangère;
- 8° l'arrêté royal du 12 juin 1953, organisant le contrôle des substances et préparations antibiotiques, modifié par l'arrêté royal du 20 août 1955;
- 9° l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments, modifié par l'arrêté royal du 22 février 1958;
- 10° l'arrêté royal du 20 mars 1956, portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments;
- 4° het koninklijk besluit van 9 april 1940, houdende reglement op de gangreenserum, gewijzigd bij de besluiten van de Regent van 6 februari 1946 en van 10 februari 1947;
- 5° het besluit van de Regent van 11 februari 1946, houdende reglement op de bereiding van sera, vaccins, toxines en anatoxines, catgut, steriele verbandstoffen;
- 6° het besluit van de Regent van 11 februari 1946, houdende reglementering op het tetanus-anatoxine, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 12 februari 1947;
- 7° het besluit van de Regent van 27 januari 1947, tot regeling van het toezicht op sera, vaccins, toxines en anatoxines, catguts en steriele verbandstoffen van uitheems fabrikaat.
- 8° het koninklijk besluit van 12 juni 1953, tot regeling van de controle op de antibiotische stoffen en preparaten, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 20 augustus 1955;
- 9° het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 22 februari 1958;
- 10° het koninklijk besluit van 20 maart 1956, houdende benoemingen bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot;

11° l'arrêté royal du 20 mars 1956, nommant le président et le président suppléant du conseil de conciliation et d'arbitrage, prévu à l'article 16 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments;

12° l'arrêté royal du 13 juin 1957, portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments.

Art. 59. (Le présent arrêté entre en vigueur six mois après sa publication au Moniteur Belge, à l'exception :

- 1° des articles 56 et 57 qui entrent immédiatement en vigueur;
- 2° des dispositions de l'article 48, 2° qui entrent en vigueur trois ans après sa publication au Moniteur Belge;
- 3° des dispositions des articles 13, 33 à 37 qui entrent en vigueur douze mois après sa publication au Moniteur Belge.

Toutefois, les articles 33 à 37 sont applicables, à partir du 1er janvier 1961, pour toute nouvelle spécialité ou nouveau conditionnement de spécialité pharmaceutique qui, à cette date, n'a pas fait l'objet d'une autorisation en vertu de l'article 2 du présent arrêté)
- A.R. 6 décembre 1960 -.

Art. 60. Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille est chargé de l'exécution du présent arrêté.

11° het koninklijk besluit van 20 maart 1956, houdende benoeming van de voorzitter en van de plaatsvervangende voorzitter van de verzoenings- en arbitrage raad bedoeld bij artikel 16 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot;

12° het koninklijk besluit van 13 juni 1957, houdende benoeming bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot.

Art. 59. (Dit besluit treedt in werking zes maanden na zijn bekendmaking in het Belgisch Staatsblad, met uitzondering :

- 1° van de artikelen 56 en 57 die onmiddellijk in werking treden;
- 2° van de beschikkingen van artikel 48, 2°, die drie jaar na de bekendmaking in het Belgisch Staatsblad in werking treden;
- 3° van de beschikkingen van de artikelen 13, 33 tot 37 die twaalf maanden na de bekendmaking in het Belgisch Staatsblad in werking treden.

Nochtans zijn de artikelen 33 tot 37 van toepassing vanaf 1 januari 1961, op elke nieuwe specialiteit of nieuwe verpakking van een pharmaceutische specialiteit waarvan, op die datum, geen vergunning werd verleend krachtens artikel 2 van dit besluit). - K.B. 6 december 1960 -.

Art. 60. Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin is belast met de uitvoering van dit besluit.

LE ROI,
Le Ministre de la Santé publique,

Art. 6 de l'arrêté royal du 5 juin 1964.

Les autorisations de faire le commerce ou la distribution en gros de médicaments, en vigueur à la date de la publication du présent arrêté, deviennent caduques à l'expiration d'un délai de trois mois à dater de cette publication à moins qu'elles n'aient fait l'objet d'une demande de renouvellement qui, sans peine forclusion, doit être adressée dans le même délai et sous pli recommandé au Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Le dépôt de cette demande entraîne de plein droit la prorogation de l'autorisation en cours jusqu'à ce qu'il ait été statué sur cette demande.

Art. 3 de l'A.R. du 16 octobre 1967.

Dans le délai d'un an à dater du jour de la publication du présent arrêté au Moniteur Belge, le détenteur d'une autorisation de fabriquer, de préparer ou d'importer des médicaments est tenu de fournir les renseignements visés à l'article 2, en ce qui concerne les médicaments qu'il fabrique, prépare ou importe et ce à l'exclusion des médicaments soumis à la formalité de l'enregistrement.

A.R. 1er août 1985 :

Art. 4. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au Moniteur belge à l'exception de l'article 3 qui entre en vigueur le 1er septembre 1986. (art. 20, 3°).

A.R. 14 août 1989 :

Art. 2. Les pharmaciens inscrits sur la liste à la date de l'entrée en vigueur du présent arrêté conservent le bénéfice de cette inscription.

DE KONING,
De Minister van Volksgezondheid,

Art. 6 van het K.B. van 5 juni 1964.

De op de datum van de bekendmaking van dit besluit bestaande vergunningen voor het drijven van handel in geneesmiddelen of het distribueren van geneesmiddelen in het groot, vervallen na verloop van een termijn van drie maanden met ingang van de datum van deze bekendmaking, tenzij daarvoor een aanvraag tot vernieuwing ingediend werd, welke op straffe van niet-ontvankelijkheid binnen dezelfde termijn en per aangetekende brief aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin moet toegestuurd worden.

Het indienen van die aanvraag heeft van rechtswege voor gevolg de verlenging van de lopende vergunning, totdat over die aanvraag beslist werd.

Art. 3 van het K.B. van 16 oktober 1967.

Binnen een termijn van één jaar, vanaf de dag waarop dit besluit in het Belgisch Staatsblad is bekendgemaakt, moet de houder van een vergunning voor het fabriceren, bereiden en invoeren van geneesmiddelen de in artikel 2 bepaalde inlichtingen verstrekken, betreffende de geneesmiddelen die hij fabriceert, bereidt of invoert, met uitsluiting van de geneesmiddelen die aan de formaliteit van de registratie zijn onderworpen.

K.B. 1 augustus 1985

Art. 4. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het Belgisch Staatsblad wordt bekendgemaakt met uitzondering van artikel 3 dat in werking treedt op 1 september 1986. (art. 20, 3°).

K.B. 14 augustus 1989 :

Art. 2. De apothekers die op de datum van het in werking treden van dit besluit op de lijst zijn ingeschreven, behouden het voordeel van deze inschrijving.

Annexe
Bijlage

Liste des diplômes, certificats et autres titres visés à l'article 12 § 1, 1°, b de l'arrêté royal du 6 juin 1960 :

a) au Danemark :

bevis for bestaet farmaceutisk kandidatexamen (certificat attestant la réussite de l'examen de candidat en pharmacie);

b) en république fédérale d'Allemagne :

1) Zeugnis über die Staatliche Pharmazeutische Prüfung (certificat d'examen d'Etat de pharmacien) délivré par les autorités compétentes;

2) les attestations des autorités compétentes de la république fédérale d'Allemagne sanctionnant l'équivalence des titres de formation délivrés, à partir du 8 mai 1945, par les autorités compétentes de la République démocratique allemande avec les titres visés au point 1);

c) en Grèce :

πιστοποιητικό των αρμοδίων αρχών, ικανότητας άσκησης της φαρμακευτικής χορηγούμενο μετά κρατική εξέταση (certificat attestant la capacité d'exercer l'activité de pharmacien, délivré par les autorités compétentes à l'issue d'un examen d'Etat);

d) en France :

le diplôme d'Etat de pharmacien délivré par les universités ou le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie délivré par les universités;

e) en Irlande

le certificat de Registered Pharmaceutical Chemist;

Lijst van de diploma's, certificaten en andere getuigschriften waarvan sprake in artikel 12 § 1, 1° b van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 :

a) in Denemarken :

bevis for bestaet farmaceutisk kandidatexamen (verklaring inzake het met goed gevolg afleggen van het kandidaats-examen op het terrein van de farmacie).

b) in Duitsland

1) Zeugnis über die Staatliche Pharmazeutische Prüfung (certificaat betreffende het staatsexamen van apotheker).

2) De verklaringen van de bevoegde instanties van de Bondsrepubliek Duitsland waarbij de gelijkwaardigheid van de sedert 8 mei 1945 door de bevoegde instanties van de Duitse Democratische Republiek uitgereikte opleidingstitels met de sub 1 bedoelde titels wordt bekrachtigd.

c) in Griekenland :

πιστοποιητικό των αρμοδίων αρχών, ικανότητας άσκησης της φαρμακευτικής χορηγούμενο μετά κρατική εξέταση (Het door de bevoegde autoriteiten na een staatsexamen afgegeven certificaat van bekwaamheid voor het uitoefenen van de werkzaamheden van apotheker).

d) in Frankrijk :

Het door de universiteiten afgegeven staatsdiploma van apotheker of staatsdiploma van doctor in de farmacie.

c) in Ierland :

Het certificaat van "Registered Pharmaceutical Chemist".

f) en Italie :

le diplôme ou certificat habilitant à l'exercice de la profession de pharmacien obtenu à la suite d'un examen d'Etat;

g) au Luxembourg :

le diplôme d'Etat de pharmacien délivré par le jury d'examen d'Etat et visé par le ministre de l'éducation nationale;

h) aux Pays-Bas :

het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd apothekersexamen (certificat attestant la réussite de l'examen de pharmacien);

i) au Royaume-Uni :

le certificat de Registered Pharmaceutical Chemist.

f) in Italië :

Het diploma of certificaat van bevoegdheid tot de uitoefening van het beroep van apotheker, verkregen na het afleggen van een staatsexamen.

g) in Luxemburg :

Het Staatsdiploma van apotheker, afgegeven door de Commissie voor het Staatsexamen en voor gezien getekend door de Minister van Onderwijs.

h) in Nederland :

Het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd apothekersexamen.

i) in het Verenigd Koninkrijk :

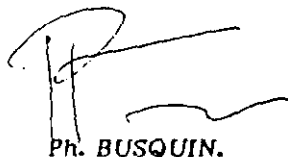
Het certificaat van "Registered Pharmaceutical Chemist".

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 14-08-1989
Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van



PAR LE ROI :
Le Ministre des Affaires sociales,

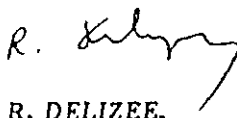
VAN KONINGSWEGE :
De Minister van Sociale Zaken,



Ph. BUSQUIN.

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,



R. DELIZEE.

TEXTO 2.

"Circulaire No. 368, Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques, Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement. Inspection Generale de la Pharmacie".

Circular No. 368, "Directrices relativas a la preparación de un expediente para la obtención de una Derogación de algunos artículos de la Real Resolución de 6 de junio de 1960 relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación para un medicamento destinado a ensayos terapéuticos, Ministerio de la Salud Pública y Medio ambiente, 26.10.89".



INSPECTION GENERALE
DE LA PHARMACIE

Circulaire n° 368

Aux détenteurs d'autorisation et
aux pharmaciens d'industrie

VOTRE LETTRE DU

VOS REFERENCES

NOS REFERENCES
IP/VdB/

ANNEXES

OBJET

Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques.

L'article 43 de l'arrêté susmentionné du 6 juin 1960 prévoit que le Ministre peut, sur demande du détenteur d'autorisation et sous sa responsabilité, le dispenser des obligations de cet arrêté, s'il s'agit d'un médicament nouveau destiné à des essais thérapeutiques.

Toute demande de dérogation à l'A.R. du 6 juin 1960 doit contenir uniquement les données suivantes :

- un formulaire D1 (2x) avec les renseignements, prévus à l'article 3 § 1, 7° de l'arrêté susmentionné du 6 juin 1960,
- un formulaire D2,
- le nom du médicament, le groupe pharmacologique et les indications thérapeutiques,
- les noms des expérimentateurs,
- le lieu où l'expérimentation aura lieu,
- les quantités exactes que chaque expérimentateur recevra,
- un accord écrit et signé des expérimentateurs dans lequel est mentionné qu'ils participent aux essais après réception d'une information toxico-pharmacologique suffisante,
- l'avis du comité d'éthique (s'il existe)
- l'information destinée au patient
- la situation du médicament à l'étranger ou en Belgique (phase I, II, III, IV déjà enregistré, dans le commerce, etc...)

Afin de préserver la qualité chimico-pharmaceutique des lots de fabrication, destinés aux essais thérapeutiques, la dérogation se limitera aux articles 3 § 1 3°, 4 § 1 3°, 22 al. 1 et 44 al. 1 de l'arrêté susmentionné, sauf si des circonstances spécifiques permettaient une dérogation à d'autres articles de cet arrêté.

Cette dérogation est accordée pour une durée d'un an, elle peut être renouvelée à la demande du détenteur d'autorisation.

L'INSPECTEUR GENERAL
COORDINATEUR,

J. ALLARD.-

MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE

INSPECTION DE LA PHARMACIE

DECLARATION D'UN MEDICAMENT NON ENREGISTRE

(art. 3, 7° de l'arrêté royal du 6 juin 1960)

- Il faut faire une déclaration par médicament simple ou composé. Des produits n'ayant pas une composition rigoureusement identique au point de vue qualitatif ou quantitatif sont considérés comme des médicaments différents et doivent faire l'objet d'autant de déclarations séparées.
- Ne peuvent faire l'objet d'une déclaration que les médicaments sous forme pharmaceutique qui ne doivent pas être enregistrés en vertu des dispositions de l'arrêté royal du 10 octobre 1966. Sont compris dans cette catégorie, les médicaments qui, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques, étaient mis sur le marché antérieurement à la date d'entrée en vigueur de la loi du 25 mars 1964 par le déclarant ou par une autre personne qui a transféré explicitement au déclarant sa responsabilité de mise sur le marché. Des preuves doivent être fournies.
- La documentation doit être rédigée dans une des langues nationales.
- Dans la case réservée à l'inscription de la composition qualitative et quantitative du médicament, il convient de séparer nettement les composants actifs des autres composants. Chaque composant actif ou non est indiqué en termes usuels avec, en regard, la dénomination commune internationale et enfin la pharmacopée belge, internationale ou étrangère à laquelle on se réfère pour l'analyse de conformité de cette matière. Pour un produit ne se trouvant dans aucune pharmacopée, il faut indiquer la date d'approbation du protocole d'analyse qui doit être soumis à l'examen. Au cas où cette approbation n'aurait pas encore été accordée, il suffit de signaler la date à laquelle la demande en a été faite.
- La déclaration doit être faite par le détenteur de l'autorisation prévue à l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 à qui incombent pour le médicament déclaré, les obligations de l'article 15 du même arrêté.
- Il faut compléter en deux exemplaires le recto et le verso (sauf la dernière case) du présent formulaire et joindre une fiche (formulaire D 2) dûment complétée.

A COMPLETER ET A SIGNER PAR LE DECLARANT OU S'IL S'AGIT D'UNE SOCIETE
PAR LA OU LES PERSONNES PHYSIQUES HABILITEES EN VERTU DES STATUTS. -

Identité du déclarant :

détenteur de l'autorisation n°

Je déclare que le médicament plus amplement décrit au verso ne doit pas être enregistré pour la raison suivante :

A titre de preuve, je joins les documents que je numérote :

Je joins également la méthode détaillée de contrôle du médicament fini réellement appliquée par le pharmacien d'industrie responsable (1), et s'il y a lieu, les indications thérapeutiques ainsi que les doses usuelles.

date et signature :

(1) Celui-ci doit viser la méthode et certifier s'il l'applique réellement.

Cette méthode sera subdivisée suivant les rubriques :

a) essais généraux (par exemple : poids moyen, délitage, point de fusion, etc...)

b) identification des composants (1° actifs, 2° autres composants)

c) dosage des principes actifs

d) essais particuliers éventuels

e) essais de stabilité comportant notamment des indications sur :

1) le stockage, éventuellement la décoloration

2) la méthode utilisée pour vérifier la stabilité en donnant le pourcentage d'erreur de la méthode.

COMPOSITION DU MEDICAMENT

mettre la dénomination commune internationale ou à défaut le terme usuel

	qualitative	quantitative	références des normes analytiques
Composants actifs			
Autres composants			
dénomination usuelle éventuelle : forme pharmaceutique : présentation : destination après fabrication ou importation (1) :			

(1) indiquer ici si ce médicament est vendu en gros par le fabricant ou importateur ou s'il est remis à un concessionnaire ou un autre intermédiaire avant sa mise sur le marché. Dans ces derniers cas en donner l'identité.

Les services de l'Inspection générale de la Pharmacie tiennent note de la présente déclaration faite en vertu de l'article 3.7° de l'arrêté royal du 6.6.1960.

Cette déclaration a été répertoriée le

sous le numéro

Il est recommandé d'indiquer ce numéro sur l'emballage extérieur du médicament.

L'INSPECTEUR GENERAL,

B. HUYGHE.

dénomination usuelle éventuelle		forme pharmaceutique
COMPOSITION : séparer les composants actifs des autres par un trait rouge.		fabriqué en Belgique importé en vrac importé conditionné (biffer les mentions inutiles)
qualitative	quantitative	producteur ou importateur :
		destination du produit :
		producteur éventuel à l'étranger :
si nécessaire, continuer au verso		

COMPOSITION (a.m.u.)

date d'inscription au répertoire,

formulaire D 2

TEXTO 3.

"25 MARS 1964.- Loi sur les médicaments, M. B. 17 avril 1964, Ministère de la Santé Publique at de l'Environnement".

Ley sobre los medicamentos, del 25 de marzo de 1964, Boletín Ministerial de 17 de abril de 1964, Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente.

KONINKRIJK BELGIE

Ministerie van Volksgezondheid
en Leefmilieu

25 MAART 1964 - Wet op de genees-
middelen (B.S. 17 april 1964).

Wijzigingen :

- Errata B.S. 6 mei 1964
- Wet 16 juni 1970 - B.S. 2 septem-
ber 1970
- Wet 9 juli 1975 - B.S. 26 september
1975.
- Wet 21 juni 1983 - B.S. 15 juli
1983.
- Wet 22 december 1989 - B.S. 30
december 1989.
- Wet 20 juli 1990 - B.S. 01.08.1990.
- Wet 9 december 1990 - B.S.
09.01.1991.

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

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

De Kamers hebben aangenomen en
Wij bekrachtigen hetgeen volgt :

(Artikel 1. Onder geneesmiddel wordt
verstaan elke enkelvoudige of samen-
gestelde substantie, aangediend als
hebbende therapeutische of profylac-
tische eigenschappen met betrekking
tot ziekten bij mens of dier.

Is eveneens geneesmiddel elke enkel-
voudige of samengestelde substantie
die bestemd is om aan mens of dier
te worden toegediend ten einde een
medische diagnose te stellen of om
organische functies te herstellen, te
verbeteren of te wijzigen) - Wet 21
juni 1983 -.

(Art. 1bis. § 1. In het belang van
de gezondheid van mens of dier of om
bedrog of vervalsing op die gebieden
te voorkomen, kan de Koning de be-
palingen van deze wet geheel of ge-
deeltelijk toepasselijk maken op :

ROYAUME DE BELGIQUE.

Ministère de la Santé publique
et de l'Environnement

25 MARS 1964 - Loi sur les médica-
ments (M.B. 17 avril 1964).

Modifications :

- Errata M.B. 6 mai 1964
- Loi 16 juin 1970 - M.B. 2 septem-
bre 1970
- Loi 9 juillet 1975 - M.B. 26 sep-
tembre 1975.
- Loi 21 juin 1983 - M.B. 15 juillet
1983.
- Loi du 22 décembre 1989 - M.B. 30
décembre 1989.
- Loi du 20 juillet 1990 - M.B.
01.08.1990.

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Les Chambres ont adopté et Nous
sanctionnons ce qui suit :

(Article 1er. On entend par médica-
ment, toute substance ou composition
présentée comme possédant des pro-
priétés curatives ou préventives à
l'égard des maladies humaines ou ani-
males.

Est également médicament, toute
substance ou composition destinée à
être administrée à l'homme ou à
l'animal en vue d'établir un diagnostic
médical ou à restaurer, corriger ou
modifier des fonctions organiques) -
Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 1 bis. § 1. Dans l'intérêt de la
santé de l'homme ou de l'animal ou en
vue d'empêcher les tromperies ou fal-
sifications en ces domaines, le Roi
peut rendre applicable tout ou partie
des dispositions de la présente loi :

1° voorwerpen en apparaten die aangediend worden als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen of als kunnende meebrengen fysiologische werkingen bij mens of dier;

2° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties, die in de geneeskunst of de diergeneeskunde gebruikt worden;

3° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties die bestemd zijn om gegevens vast te stellen betreffende de gezondheidstoestand of de fysiologische of pathologische toestand van de mens of het dier;

4° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties die bestemd zijn om zwangerschap bij mens of dier te voorkomen of te bevorderen;

§ 2. Met dezelfde bedoeling kan Hij de bepalingen van deze wet geheel of gedeeltelijk toepasselijk maken op elk ander voorwerp, apparaat, enkelvoudige of samengestelde substantie die Hij aanduidt.

§ 3. Voor de toepassing van de §§ 1 en 2 kan de Koning eveneens specifieke bepalingen uitvaardigen om voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties te reglementeren, welke Hij aangeduid heeft.

§ 4. De maatregelen die de Koning treft in uitvoering van artikel 1 bis, worden getroffen na gemotiveerd advies van de Hoge Gezondheidsraad) - Wet 21 juni 1983 -.

1° aux objets et appareils présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives ou comme pouvant entraîner des effets physiologiques chez l'homme ou l'animal;

2° aux objets, appareils, substances ou compositions utilisés dans l'art de guérir ou dans la médecine vétérinaire;

3° aux objets, appareils, substances ou compositions destinés à relever des données relatives à l'état de santé ou à l'état physiologique ou pathologique de l'homme ou de l'animal;

4° aux objets, appareils, substances ou compositions destinés à empêcher ou à favoriser la grossesse chez l'être humain ou l'animal;

§ 2. Dans le même but, Il peut rendre applicable tout ou partie des dispositions de la présente loi à tout autre objet, appareil, substance ou composition qu'il désigne.

§ 3. Pour l'application des §§ 1 et 2, le Roi peut également arrêter des dispositions spécifiques pour la réglementation des objets, appareils, substances ou compositions qu'il a désignés.

§ 4. Les dispositions qu'il appartient au Roi de prendre en exécution de l'article 1 bis sont arrêtées après avis motivé du Conseil Supérieur d'Hygiène publique) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 2. De geneesmiddelen moeten voldoen aan de voorschriften van de farmacopee.

In de gevallen en onder de voorwaarden die Hij bepaalt, kan de Koning de verwijzing opleggen naar de internationale farmacopee, naar een vreemde farmacopee of, wanneer die aanwijzingen niet bestaan, naar een wetenschappelijke monografie.

De Koning treft de nodige voorzieningen voor het opstellen, het publiceren en het bijhouden van de farmacopee.

(De officina-apothekers moeten te allen tijde in hun officina beschikken over een exemplaar van de van kracht zijnde farmacopee alsmede over de documentatie die de Koning aanwijst) - Wet 21 juni 1983 -

Art. 3. De Koning kan de apothekers en in het algemeen, degenen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, verplichten in hun officina of depot te bezitten de door hem te bepalen uitrusting, toestellen, instrumenten en reagentia alsook, te allen tijde en in de vereiste hoeveelheid, de geneesmiddelen die voorkomen op de lijsten vastgesteld door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, als ze voor menselijke geneeskunde, en door de Minister van Landbouw, als ze voor de diergeneeskunde bestemd zijn.

Art. 4. (De bepalingen van de wet betreffende de meeteenheden, de meetstandaarden en de meetwerktuigen) zijn toepasselijk op het voorschrijven en het verkopen van geneesmiddelen.

Art. 2. Les médicaments doivent être conformes aux prescriptions de la pharmacopée.

Dans les cas et aux conditions qu'il détermine, le Roi peut imposer la référence à la pharmacopée internationale, à une pharmacopée étrangère, ou à défaut de ces indications, à une monographie scientifique.

Le Roi arrête les mesures nécessaires à la rédaction, à la publication et à la tenue à jour de la pharmacopée.

(Les pharmaciens d'officine doivent avoir en tout temps dans leur officine, un exemplaire de la pharmacopée en vigueur ainsi que la documentation que le Roi désigne) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 3. Le Roi peut imposer aux pharmaciens et, en général, aux personnes autorisées à délivrer des médicaments l'obligation de posséder dans leur officine ou dépôt les installations, appareils, instruments et réactifs qu'il détermine ainsi que, en tout temps, et en quantités requises, les médicaments indiqués dans les listes arrêtées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, lorsqu'ils sont destinés à la médecine humaine, et par le Ministre de l'Agriculture lorsqu'ils sont destinés à la médecine vétérinaire.

Art. 4. (Les dispositions de la loi sur les unités, étalons et instruments de mesure) sont applicables à la prescription et au débit des médicaments.

Bij het opstellen van hun recepten moeten de personen die wettelijk gemachtigd zijn voorschriften te geven, de benamingen gebruiken die voorkomen (op de tabel door de Koning vastgesteld ter uitvoering van de wet betreffende de meeteenheden, de meetstandaarden en de meetwerktuigen) - Wet 16 juni 1970 -.

Art. 5. De Koning kan elke vorm van organisatie erkennen, welke tot stand komt op initiatief van de Orden der Geneesheren, der Dierenartsen en der Apothekers, op initiatief van de belanghebbende beroepsorganisaties of van gelijk welke wetenschappelijke vereniging, en die bestemd is om op systematische wijze in de medisch-farmaceutische voorlichting omtrent de geneesmiddelen te voorzien.

De Koning bepaalt de middelen en de regelen om die voorlichting te bevorderen. Hij stelt eveneens de voorwaarden inzake erkenning.

Art. 6. Onverminderd de toepassing van de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van de giftstoffen, slaap- en verdovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica, kan de Koning in het belang van de volksgezondheid, regelen stellen en toezicht uitoefenen op de invoer, de uitvoer, de fabricage, de bereiding, het vervoer, de distributie, het onder zich houden, het bewaren, het te koop aanbieden, het verkopen, het afstaan onder een bezwarende titel of om niet, (het verpakken de verpakking, de benaming, de inhoud en de etikettering van de verpakkingen, alsmede het afleveren van geneesmiddelen) - Wet 21 juni 1983 -.

Dans la rédaction de leurs ordonnances, les personnes légalement autorisées à prescrire, utilisent les dénominations indiquées au tableau arrêté par le Roi en exécution de la loi sur les unités, étalons et instruments de mesure) - Loi 16 juin 1970 -.

Art. 5. Le Roi peut agréer toute forme d'organisation qui est due à "initiative des Ordres des médecins, des médecins-vétérinaires et des pharmaciens, à celle des organisations professionnelles intéressées ou à celle de tout organisme scientifique, et qui est destinée à assurer de façon systématique l'information médico-pharmaceutique relative aux médicaments.

Le Roi détermine les moyens et les modalités propres à promouvoir cette information. Il fixe également les conditions d'agrération.

Art. 6. Sans préjudice de l'application de la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques, le Roi peut, dans l'intérêt de la santé publique, réglementer et surveiller l'importation, l'exportation, la fabrication, la préparation, le transport, la distribution, la détention, la conservation, l'offre en vente, la vente, la cession à titre onéreux ou à titre gratuit, (le conditionnement, la présentation, la dénomination, la contenance et l'étiquetage des conditionnements, ainsi que la délivrance des médicaments) - Loi 21 juin 1983 -.

Te dien einde is elk geneesmiddel, alvorens het in de handel wordt gebracht, onderworpen aan registratie bij het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin, onder de voorwaarden en volgens de regels, door de Koning bepaald.

Voor de aflevering van het aldus geregistreerd geneesmiddel is een doktersvoorschrift vereist tot op het tijdstip van de opheffing van die beperking, waartoe de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin beslist op advies van een of meer door de Koning aangewezen wetenschappelijke autoriteiten.

De autoriteiten geven hun advies op eigen initiatief of op verzoek van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin.

(Art. 6bis. § 1. De Koning, kan, na advies van een of meer wetenschappelijke autoriteiten die Hij aanwijst, de algemene voorwaarden bepalen waaronder de fabrikanten, de invoerders en de groothandelaars in geneesmiddelen klinische proeven met geneesmiddelen mogen uitvoeren laten uitvoeren of op enigerlei wijze aanmoedigen.

Indien wordt vastgesteld dat aan deze voorwaarden niet wordt voldaan, kan de Minister die de Volksgezondheid in zijn bevoegdheid heeft aan hogervermelden verbod opleggen de proeven te laten uitvoeren of op enigerlei wijze aanmoedigen.

§ 2. Om een medisch voorschrift uit te voeren mag een niet geregistreerd geneesmiddel ingevoerd worden door de officina-apotheker. De voorwaarden waaronder en de wijze waarop dit geneesmiddel mag worden ingevoerd alsmede de eventuele beperkingen worden door de Koning bepaald) - Wet 21 juni 1983 -.

A cet effet, tout médicament avant d'être mis dans le commerce est soumis à enregistrement auprès du Ministère de la Santé publique et de la Famille, dans les conditions et suivant les modalités déterminées par le Roi.

La délivrance du médicament ainsi enregistré, est soumise à prescription médicale jusqu'à la levée de cette restriction, décidée par le Ministre de la Santé publique et de la Famille sur avis d'une ou plusieurs autorités scientifiques que le Roi désigne.

Ces autorités donnent leur avis d'initiative ou à la demande du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 6bis. § 1er. Le Roi peut, après avis d'une ou plusieurs autorités scientifiques qu'il désigne, fixer les conditions générales selon lesquelles les fabricants, les importateurs et les commerçants en gros de médicaments peuvent effectuer ou faire effectuer ou encourager de quelque manière que ce soit des essais cliniques de médicaments.

S'il est constaté que ces conditions ne sont pas respectées, le Ministre qui à la Santé publique dans ses attributions peut interdire aux précités de faire effectuer les essais ou de les encourager de quelque manière que ce soit.

§ 2. En vue d'exécuter une prescription médicale, un médicament non enregistré peut être importé par le pharmacien d'officine. Les conditions et modalités suivant lesquelles ce médicament peut être importé, ainsi que les restrictions éventuelles, sont fixées par le Roi) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 6ter. § 1. De Koning kan de fabrikanten en invoerders van geneesmiddelen verplichten een beroep te doen op de medewerking van een of meerdere apothekers, geneesheren, dierenartsen of andere gekwalificeerde personen.

Hij kan de voorwaarden en modaliteiten vaststellen waaronder de Minister tot wiens bevoegdheid de Volksgezondheid behoort de voormelde personen erkent en deze erkenning intrekt.

Hij legt hun taak vast en bepaalt de beroepsbekwaamheid die zij voor de uit te oefenen functie behoren te bezitten.

§ 2. In het belang van de volksgezondheid kan de Koning, bij een in Ministerraad overlegd besluit, de beroepsbekwaamheid bepalen, die de personen behoren te bezitten die voorwerpen, apparaten of enkelvoudige of samengestelde substanties bedoeld in artikel 1bis in het klein verkopen) - Wet 21 juni 1983

(Art. 6quater. "Er is bij het Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu een Doorzichtigheidscommissie die tot taak heeft ter zake van de al dan niet geregistreeerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik een gemotiveerd advies te verstrekken houdende evaluatie van :

1° hun therapeutisch belang binnen de farmacologische groep waartoe zij behoren;

2° hun verpakking met betrekking tot de posologie voor de bedoelde ziekten.

Deze commissie zal ook een gemotiveerd advies geven over de evaluatie van de verpakking van deze geneesmiddelen in verhouding tot de gezondheidskost".

De koning regelt de samenstelling en de werking van de commissie en bepaalt onder welke voorwaarden haar conclusies mogen worden bekendgemaakt). - Wet 22 december 1989.

(Art. 6 ter. § 1. Le Roi peut imposer aux fabricants et importateurs de médicaments l'obligation de s'assurer la collaboration d'un ou plusieurs pharmaciens, médecins, médecins vétérinaires ou autres personnes qualifiées.

Il peut établir les conditions et modalités suivant lesquelles le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions agréé les personnes précitées et retire cet agrément.

Il précise leur mission et la qualification professionnelle qu'elles doivent posséder en rapport avec la fonction à exercer.

§ 2. Le Roi, par arrêté délibéré en Conseil des Ministres, peut, dans l'intérêt de la santé publique, préciser les qualifications professionnelles dont doivent justifier les personnes qui vendent au détail des objets, appareils, substances ou compositions visés à l'article 1er bis) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 6quater. "Il existe auprès du Ministère de la Santé publique et de l'Environnement une Commission de transparence chargée de donner, pour les médicaments à usage humain, qu'ils soient ou non enregistrés, un avis motivé contenant une évaluation :

1° de leur intérêt thérapeutique au sein du groupe pharmacologique auquel ils appartiennent,

2° de leur conditionnement par rapport à la posologie dans les pathologies visées.

Cette Commission donnera aussi un avis motivé sur l'évaluation du conditionnement de ces médicaments par rapport au coût de la santé."

Le Roi règle la composition et le fonctionnement de la commission et détermine les conditions dans lesquelles les conclusions de cette dernière peuvent être rendues publiques.) - Loi 22 décembre 1989.

Art. 7. De Koning kan, met hetzelfde doel, de in het eerste lid van artikel 6 vermelde verrichtingen geheel of gedeeltelijk verbieden wanneer het, volgens het eensluidend advies van een of meer van de in het derde lid van artikel 6 bedoelde autoriteiten, een geneesmiddel betreft waarvan de werking als schadelijk beschouwd wordt of dat therapeutisch voor ondoeltreffend wordt gehouden.

Die autoriteiten geven hun advies op eigen initiatief of op verzoek van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin.

Art. 8. Als er redenen zijn om aan te nemen dat de werking van een geneesmiddel schadelijk kan zijn of onvoldoende vaststaat of dat het geneesmiddel therapeutisch ondoeltreffend is, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, bij gemotiveerd besluit, de aflevering van dat geneesmiddel voor een door hem te bepalen tijd schorsen of er bepaalde voorwaarden, onder meer het overleggen van een doktersvoorschrift, aan verbinden.

(Art. 9. § 1. Elke reclame betreffende een geneesmiddel dat niet is geregistreerd of ten aanzien waarop ingevolge de toepassing van de artikelen 7 en 8 een schorsing of verbod is gesteld, is verboden.

Elke reclame bestemd voor het publiek is verboden wanneer zij betrekking heeft op een geneesmiddel dat enkel op overlegging van een geneeskundig voorschrift mag worden afgeleverd of op een geneesmiddel bestemd voor de behandeling van een ziekte of aandoening aangewezen door de Koning op advies van de Hoge Gezondheidsraad.

§ 2. In het belang van de volksgezondheid kan de Koning zowel de reclame bestemd voor het publiek als die welke bestemd is voor de beoefenaars van de geneeskunst, van de verpleegkunde, van een paramedisch beroep of van de diergeneeskunde reglementeren of aan selectieve verbodsbepalingen onderwerpen) - Wet 21 juni 1983 -.

Art. 7. Le Roi peut, dans le même but, interdire en tout ou en partie, les opérations prévues au premier alinéa de l'article 6 lorsque, de l'avis conforme d'une ou plusieurs autorités prévues au troisième alinéa de l'article 6, il s'agit d'un médicament dont les effets sont considérés comme nocifs ou qui est considéré comme inefficace du point de vue thérapeutique.

Ces autorités donnent leur avis, d'initiative ou à la demande du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Art. 8. Lorsqu'il existe des raisons de considérer que les effets d'un médicament pourraient être nocifs ou qu'ils apparaissent insuffisamment établis ou que le médicament serait inefficace du point de vue thérapeutique, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, par arrêté motivé, suspendre la délivrance de ce médicament pour le temps qu'il détermine ou subordonner celle-ci à certaines conditions, notamment à la production d'une prescription médicale.

(Art. 9. § 1er. Toute publicité relative à un médicament qui n'est pas enregistré ou qui a fait l'objet d'une mesure de suspension ou d'interdiction prise en application des articles 7 et 8, est interdite.

Toute publicité destinée au public est interdite quand elle se rapporte à un médicament qui ne peut être délivré que sur présentation d'une ordonnance médicale ou à un médicament destiné au traitement d'une maladie ou affection désignée par le Roi sur avis du Conseil supérieur d'hygiène publique.

§ 2. Dans l'intérêt de la santé publique, le Roi peut réglementer ou soumettre à des mesures sélectives d'interdiction aussi bien la publicité destinée au public que celle destinée aux praticiens de l'art de guérir, de l'art infirmier, d'une profession paramédicale ou de la médecine vétérinaire) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 10. Het is verboden bij de levering van geneesmiddelen rechtstreeks of zijdelings premies of voordelen aan te bieden.

Het is aan de fabrikanten, invoerders en groothandelaars van geneesmiddelen verboden rechtstreeks of zijdelings premies of voordelen aan te bieden of te verlenen aan personen die geneesmiddelen mogen voorschrijven.

Het is verboden om premies of voordelen te verzoeken of ze te aanvaarden) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 11. De Koning kan de voorlichting reglementeren die bestemd is, hetzij voor het publiek hetzij voor de personen die de geneeskunst, de verpleegkunde, een paramedisch beroep of de diergeneeskunde uitoefenen.

Deze bevoegdheid bevat de mogelijkheid informatieve teksten verplicht te maken waarvan de Minister tot wiens bevoegdheid de Volksgezondheid behoort, voor ieder geneesmiddel de inhoud kan bepalen.

Elke voorlichting die voor het publiek bestemd is, moet ten minste in de taal of talen van het gebied waar het geneesmiddel wordt afgeleverd, gesteld zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

Art. 12. De Koning kan bepalen binnen welke perken en onder welke voorwaarden geneesmiddelen in de vorm van monsters overhandigd mogen worden.

Art. 13. De Koning kan, in de mate waarin dat met de vrijwaring van de volksgezondheid verenigbaar is, aan de apothekers alsmede aan de andere personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, faciliteiten verlenen voor het nakomen van de op hen rustende verplichting, de kwaliteit en de conformiteit van de door hen afgeleverde geneesmiddelen te waarborgen.

(Art. 10. Il est interdit d'offrir, directement ou indirectement, des primes ou avantages à l'occasion de la fourniture de médicaments.

Il est interdit aux fabricants, importateurs et grossistes en médicaments d'offrir ou de remettre, directement ou indirectement, des primes ou avantages aux personnes habilitées à prescrire des médicaments.

Il est interdit de solliciter ou d'accepter des primes ou des avantages) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 11. Le Roi peut réglementer l'information destinée soit au public, soit aux personnes qui exercent l'art de guérir, l'art infirmier, une profession paramédicale ou la médecine vétérinaire.

Ce pouvoir implique la possibilité de rendre obligatoires des notices d'information dont le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions peut déterminer le contenu pour chaque médicament.

Toute information destinée au public doit être établie au moins dans la ou les langues de la région où le médicament est délivré) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 12. Le Roi peut fixer les limites et conditions dans lesquelles la remise des médicaments sous forme d'échantillons peut être effectuée.

Art. 13. Le Roi peut, dans la mesure compatible avec la sauvegarde de la santé publique, faciliter aux pharmaciens et aux autres personnes autorisées à délivrer des médicaments l'exécution de l'obligation qu'ils ont de garantir la qualité et la conformité des médicaments qu'ils délivrent.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin is gemachtigd tot het erkennen van een of meer laboratoria waaraan de personen bedoeld in het eerste lid, zonder dat dit iets afdoet aan hun verantwoordelijkheid, de controle op de kwaliteit en de conformiteit van de door hen afgeleverde geneesmiddelen kunnen opdragen.

De Koning kan de producenten en de grossiers-verdelers opdragen ten laste van alle officina-apothekers die zich bij hen voorzien en ten bate van de erkende laboratoria, de bijdrage te innen, die bestemd is om de kosten van de controle op de geneesmiddelen te financieren. De Koning kan de toepassing van deze bepaling uitbreiden ten laste van de andere personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren.

"Artikel 13bis. § 1. De registratie van geneesmiddelen, enkelvoudige of samengestelde substanties, voorwerpen, apparaten bedoeld in de artikelen 1 en 1bis van deze wet kan afhankelijk worden gemaakt van de betaling van een retributie en een waarborg die de Koning bepaalt en die Hij nader regelt.

§ 2. De Koning kan, voor de producten bedoeld in § 1, een retributie opleggen ten laste van degene die ze op de markt brengt, verdeelt of levert. Hij kan eveneens een bijdrage opleggen voor elk optreden van de administratie in verband met de toepassing van deze wet of van de besluiten tot uitvoering ervan.

§ 3. De bedragen die voortkomen uit de retributies of bijdragen bedoeld in de §§ 1 en 2 zijn bestemd voor de financiering van de opdrachten die door de betrokken administratieve diensten uit deze wet voortvloeien."

"Art. 14. § 1. Onverminderd de bevoegdheid van de officieren van de gerechtelijke politie, oefenen de daartoe door de Koning aangewezen ambtenaren of beambten van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin toezicht uit op de toepassing van deze wet en van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten.

§ 2. Zij mogen de officina en de voor het bereiden, het bewaren en het opslaan van de geneesmiddelen gebruikte plaatsen betreden gedurende de tijd dat de officina voor het publiek open is.

De voor het publiek niet toegankelijke lokalen die dienen voor de fabricage of het opslaan van de geneesmiddelen, mogen zij te allen tijde betreden.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille est autorisé à agréer un ou plusieurs laboratoires auxquels il est loisible aux personnes visées à l'alinéa premier de confier sans que leur responsabilité s'en trouve dégagée, le contrôle de la qualité et de la conformité des médicaments qu'ils délivrent.

Le Roi peut obliger les producteurs et les grossistes-répartiteurs de percevoir, à charge de tous les pharmaciens d'officine, qui s'approvisionnent chez eux et au profit des laboratoires agréés le montant de la redevance destinée à financer le coût du contrôle des médicaments. Le Roi peut étendre l'application de cette disposition à charge des autres personnes autorisées à délivrer des médicaments.

"Article 13bis. § 1er. L'enregistrement des médicaments, substances, compositions, objets, appareils visés aux articles 1er et 1erbis de la présente loi, peut être soumis à une redevance et à une caution que le Roi fixe et dont il règle les modalités.

§ 2. Le Roi peut, pour les produits visés au § 1er, imposer une redevance à charge de celui qui les met sur le marché, les distribue ou les fournit. Il peut également imposer une rétribution pour chaque intervention de l'administration concernant l'application de la présente loi ou de ses arrêtés d'exécution.

§ 3. Les sommes provenant des redevances ou rétributions visées aux §§ 1er et 2 sont destinées à financer les missions qui résultent de la présente loi pour les services administratifs concernés.

Art. 14. § 1. Sans préjudice des attributions des officiers de police judiciaire, les fonctionnaires ou agents du Ministère de la Santé publique et de la Famille désignés à cette fin par le Roi surveillent l'application de la présente loi ainsi que des arrêtés pris en exécution de celle-ci.

§ 2. Ils peuvent pénétrer dans l'officine ainsi que dans les endroits affectés à la préparation, à la conservation et au dépôt des médicaments, pendant le temps où l'officine est ouverte au public.

Ils peuvent pénétrer à toute heure dans les locaux non accessibles au public qui servent à la fabrication et à l'entreposage des médicaments.

§ 3. Zij stellen de overtreding van de terzake geldende wetten en besluiten vast in processen-verbaal die bewijskracht hebben behoudens tegenbewijs. Een afschrift van die processen-verbaal wordt de overtreders toegezonden uiterlijk binnen drie dagen na de vaststelling van de overtreding.

Art. 15. § 1. Worden geneesmiddelen vervalst of nagemaakt bevonden, dan worden zij in beslag genomen. In dat geval worden monsters genomen.

§ 2. Worden geneesmiddelen bedorven, ontaard of niet conform de bepaling van deze wet of van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten bevonden en erkennen de betrokken personen zulks, dan kunnen de in artikel 14 bedoelde ambtenaren of beampten, met toestemming van die personen, tot de onmiddellijke vernietiging van die geneesmiddelen of tot het afhalen ervan voor vernietiging overgaan.

Indien de betrokken personen niet met die vernietiging of dat afhalen instemmen, worden de geneesmiddelen in beslag genomen.

§ 3. Wanneer er betwisting bestaat betreffende het bederf, de ontaarding of de niet-conformiteit, kunnen de bovengenoemde ambtenaren of beampten de zegels leggen op de geneesmiddelen. In dat geval worden monsters genomen.

Naar gelang van de uitslag van de analyse worden de zegels gelicht of worden de geneesmiddelen in beslag genomen.

§ 3. Ils constatent les infractions aux lois et arrêtés sur la matière par des procès-verbaux faisant foi jusqu'à preuve du contraire. Une copie en est transmise aux contrevenants dans les trois jours au plus tard de la constatation de l'infraction.

Art. 15. § 1. Lorsque des médicaments sont trouvés falsifiés ou contrefaits, ils sont saisis. Dans ce cas, il est procédé à une prise d'échantillons.

§ 2. Lorsque des médicaments sont trouvés corrompus, altérés ou non conformes aux dispositions de la présente loi ou des arrêtés pris en exécution de celle-ci et que les personnes intéressées le reconnaissent, les fonctionnaires ou agents dont question à l'article 14, peuvent, du consentement de ces personnes, procéder à la destruction immédiate de ces médicaments ou à leur enlèvement en vue de destruction.

Si les personnes intéressées ne consentent pas à cette destruction ou à cet enlèvement, les médicaments sont saisis.

§ 3. Lorsqu'il y a contestation sur la corruption, l'altération ou la non-conformité, les fonctionnaires ou agents précités peuvent mettre les médicaments sous scellés. Dans ce cas, il est procédé à une prise d'échantillons.

Suivant le résultat de l'analyse, il est procédé à la levée des scellés ou à la saisie.

§ 4. De Koning regelt de wijze waarop en de voorwaarden waaronder monsters worden genomen, alsmede de organisatie en de werking van de voor de analyse ervan erkende laboratoria.

§ 5. Indien uit oogpunt van volksgezondheid daartoe redenen bestaan, spreekt de rechter de verbeurdverklaring van de vervalste, nagemaakte, bedorven, ontaarde of niet conforme geneesmiddelen uit.

(Art. 16. Onverminderd de in het Strafwetboek gestelde straffen :

§ 1. Met geldboete van zesentwintig frank tot vijfhonderd frank wordt gestraft :

- 1° hij die de bepalingen overtreedt van artikel 2, eerste en vierde lid, van artikel 6, wat de verpakking, de benaming van de produkten bedoeld door onderhavige wet, evenals de inhoud en de etikettering van de verpakkingen betreft, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 2, tweede lid en 6ter, § 1, derde lid;
- 2° hij die bedorven, ontaarde, vervallen of vervalste geneesmiddelen, of geneesmiddelen die niet conform zijn aan de geregistreerde formule, verkoopt, te koop stelt of aflevert.

§ 2. Met gevangenisstraf van acht dagen tot een maand en met geldboete van honderd frank tot duizend frank, of met een van die straffen, alleen wordt gestraft hij die de bepalingen overtreedt van de artikelen 3 en 6, derde lid, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 6bis, 6ter, § 2, 11, 12, 13 en 13bis.

§ 3. Met gevangenisstraf van een maand tot een jaar en met geldboete van vijfhonderd frank tot vijftienduizend frank of met een van die straffen alleen wordt gestraft :

§ 4. Le Roi règle le mode et les conditions de la prise d'échantillons ainsi que l'organisation et le fonctionnement des laboratoires reconnus pour leur analyse.

§ 5. S'il existe des motifs de santé publique, le juge prononce la confiscation des médicaments falsifiés, contrefaits, corrompus, altérés ou non conformes.

(Art. 16. Sans préjudice des peines comminées par le Code pénal :

§ 1er. Est puni d'une amende de vingt-six francs à cinq cents francs :

- 1° celui qui contrevient aux dispositions de l'article 2, alinéas 1 et 4, de l'article 6, en ce qui concerne la présentation, la dénomination des produits visés par la présente loi ainsi que la contenance et l'étiquetage des conditionnements, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 2, alinéa 2, et 6ter, § 1er, alinéa 3;
- 2° celui qui vend, expose en vente ou délivre des médicaments corrompus, altérés, périmés, falsifiés ou non conformes à la formule enregistrée.

§ 2. Est puni d'un emprisonnement de huit jours à un mois et d'une amende de cent francs à mille francs, ou d'une de ces peines seulement, celui qui contrevient aux dispositions des articles 3 et 6, alinéa 3, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 6bis, 6ter, § 2, 11, 12, 13 et 13bis.

§ 3. Est puni d'un emprisonnement d'un mois à un an et d'une amende de cinq cents francs à quinze mille francs ou d'une de ces peines seulement :

- | | |
|--|---|
| <p>1° hij die de bepalingen overtreedt van artikel 6, met uitzondering van die van §§ 1 en 2, van de artikelen 9 en 10, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 6ter, § 1, eerste lid, 7 en 8;</p> | <p>1° celui qui contrevient aux dispositions de l'article 6, à l'exclusion de celles visées aux §§ 1er et 2, des articles 9 et 10, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 6ter, § 1er, alinéa 1er, 7 et 8;</p> |
| <p>2° hij die weigert de bezoeken, inspecties, inzage van documenten, monsterneming, of in beslagneming te laten verrichten door de ambtenaren of beampten die gemachtigd zijn de overtredingen van deze wet en van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten vast te stellen, of zich ertegen verzet;</p> | <p>2° celui qui se refuse ou s'oppose aux visites, inspections, consultations de documents, prises d'échantillons ou à la saisie par les fonctionnaires ou agents habilités à constater les infractions à la présente loi, ainsi qu'aux arrêtés pris en exécution de celle-ci;</p> |
| <p>3° hij die produkten bedoeld door onderhavige wet welke bestemd zijn om verkocht of afgeleverd te worden vervalst heeft of heeft laten vervalsen;</p> | <p>3° celui qui aura falsifié ou fait falsifier des produits visés par la présente loi qui sont destinés à être vendus ou délivrés;</p> |
| <p>4° hij bij wie produkten bedoeld door onderhavige wet zijn gevonden bestemd voor verkoop of aflevering, die ze verkoopt, te koop stelt of aflevert, wetende dat zij bedorven, ontaard, vervallen of vervalst zijn of niet conform aan de farmacopee of de geregistreerde formule.</p> | <p>4° celui chez qui sont trouvés des produits visés par la présente loi qui sont destinés à être vendus ou délivrés ou qui les vend, expose en vente ou délivre, sachant qu'ils sont corrompus, altérés, périmés, falsifiés ou non conformes à la pharmacopée ou à la formule enregistrée.</p> |

§ 4. Met gevangenisstraf van drie maanden tot vijf jaar en met geldboete van duizend frank tot honderdduizend frank of met één van die straffen alleen wordt gestraft, hij die de specifieke bepalingen overtreedt van de ter uitvoering van deze wet genomen koninklijke besluiten met betrekking op de geneesmiddelen welke slaapmiddelen of verdovende middelen, alsmede psychotropische stoffen bevatten die afhankelijkheid kunnen teweeg brengen en waarvan de lijst door de Koning is vastgesteld.

§ 5. Worden van die straffen vrijgesteld de uitgevers, drukkers en in het algemeen al degenen die de informatie en de reclame verspreiden, indien zij de naam mededelen van de persoon die de auteur ervan is, of het initiatief tot de verspreiding ervan heeft genomen wanneer die persoon in België gevestigd is of zijn maatschappelijke zetel heeft.

§ 6. In geval van veroordeling op grond van het bepaalde in §§ 3 en 4, kan de rechter de verbeurdverklaring uitspreken van de zaken die het voorwerp van het misdrijf uitmaken, van die welke gediend hebben of bestemd waren tot het plegen van het misdrijf of van die welke uit het misdrijf voortkomen, ook wanneer zij niet de eigendom van de veroordeelde zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 17. § 1. De inbreuken op de bepalingen van de artikelen 2, 3, 4, 6 lid 3, 6 bis, 6 ter, 11, 12, 13 lid 1 en van de besluiten genomen in uitvoering hiervan, maken het voorwerp uit van strafrechtelijke vervolgingen of van administratieve geldboeten.

§ 4. Est puni d'un emprisonnement de trois mois à cinq ans et d'une amende de mille francs à cent mille francs ou d'une de ces peines seulement, celui qui contrevient aux dispositions spécifiques qui, dans les arrêtés royaux pris en exécution de la présente loi, concernent des médicaments contenant des substances soporifiques ou stupéfiantes, ainsi que des substances psychotropes susceptibles d'engendrer une dépendance et dont la liste est arrêtée par le Roi.

§ 5. Sont exempts des peines prévues, les éditeurs, imprimeurs et généralement toutes personnes qui assurent la diffusion de l'information ou de la publicité, s'ils font connaître le nom de la personne qui a été l'auteur ou qui a pris l'initiative de sa diffusion et que cette personne à son domicile ou son siège social en Belgique.

§ 6. En cas de condamnation en vertu des dispositions des §§ 3 et 4, le juge peut prononcer la confiscation des choses formant l'objet de l'infraction, de celles qui ont servi ou qui ont été destinées à la commettre ou de celles qui en résultent, même si elles ne sont pas la propriété du condamné) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 17. § 1. Les infractions aux dispositions des articles 2, 3, 4, 6 alinéa 3, 6 bis, 6 ter, 11, 12, 13 alinéa 1er et des arrêtés pris en exécution de ceux-ci, font l'objet soit de poursuites pénales, soit d'une amende administrative.

§ 2. De procureur des Konings beslist of hij, de ernst van de overtreding in acht genomen, al dan niet strafrechterlijk vervolgt. Strafvervolgung sluit administratieve geldboete uit ook wanneer de vervolging tot vrijspraak heeft geleid.

§ 3. De procureur des Konings beschikt over een termijn van een maand, te rekenen van de dag van ontvangst van het proces-verbaal, om van zijn beslissing kennis te geven aan de door de Koning aangewezen ambtenaren, aan wie hij ook een afschrift van het proces-verbaal toestuur.

In geval de procureur des Konings van strafvervolgung afziet of verzuimt binnen de gestelde termijn van zijn beslissing kennis te geven, beslist de door de Koning aangewezen ambtenaar overeenkomstig de modaliteiten en voorwaarden die Hij bepaalt, nadat de betrokkene de mogelijkheid geboden werd zijn verweermiddelen naar voor te brengen, of wegens de overtreding een administratieve geldboete moet worden opgelegd.

§ 4. De beslissing van de ambtenaar is met redenen omkleed en bepaalt het bedrag van de administratieve geldboete die niet lager mag zijn dan het minimum van de geldboete voorzien door de overtreden wettelijke bepaling, noch hoger dan het vijfvoudige van dit minimum.

Nochtans wordt het minimum van de geldboete, waarop de ambtenaar zich baseert om het bedrag vast te stellen van de administratieve geldboete, altijd vermeerderd met de opdecimen; desgevallend kan de som vermeerderd worden met de expertisekosten.

§ 2. Le procureur du Roi décide, compte tenu de la gravité de l'infraction, s'il y a lieu ou non à des poursuites pénales.

Les poursuites pénales excluent l'application d'une amende administrative même si un acquittement les clôture.

§ 3. Le procureur du Roi dispose d'un délai d'un mois à compter de la réception du procès-verbal pour notifier sa décision au fonctionnaire désigné par le Roi, auquel le verbalisant envoie également une copie du procès-verbal.

Dans le cas où le procureur du Roi renonce à intenter des poursuites pénales ou omet de notifier sa décision dans le délai fixé, le fonctionnaire désigné par le Roi, suivant les modalités et conditions qu'il fixe, décide, après avoir mis l'intéressé en mesure de présenter ses moyens de défense, s'il y a lieu d'infliger une amende administrative du chef de l'infraction.

§ 4. La décision du fonctionnaire est motivée, et fixe le montant de l'amende administrative qui ne peut être inférieur au minimum de l'amende prévue par la disposition légale violée, ni supérieur au quintuple de ce minimum.

Toutefois, ce minimum d'amende pénale, sur lequel le fonctionnaire se base pour fixer le montant de l'amende administrative, est toujours majoré des décimes additionnels; le cas échéant, la somme peut être augmentée des frais d'expertise.

§ 5. Bij samenloop van verschillende overtredingen worden de bedragen van de administratieve geldboeten samengevoegd, zonder dat ze evenwel hoger mogen zijn dan het dubbele van het maximumbedrag als bedoeld in § 4.

§ 6. De beslissing bedoeld in § 4 van dit artikel, wordt aan de betrokkene bekendgemaakt bij een ter post aangetekende brief samen met een verzoek tot betaling van de boete binnen de door de Koning gestelde termijn.
Deze kennisgeving doet de strafvordering vervallen; de betaling van de administratieve geldboete maakt een einde aan de vordering van de administratie.

§ 7. Blijft de betrokkene in gebreke de geldboete binnen de gestelde termijn te betalen, dan vordert de ambtenaar de toepassing van de administratieve geldboete voor de bevoegde rechtbank.
De bepalingen van het Gerechtelijk Wetboek, inzonderheid die van het vierde deel, Boek II en Boek III, zijn van toepassing.

§ 8. Geen administratieve geldboete kan worden opgelegd twee jaar na het feit dat de bij deze wet bedoelde overtreding oplevert.
De daden van onderzoek of van vervolging, verricht binnen de in het eerste lid van deze paragraaf gestelde termijn stuiten de loop ervan. Met die daden begint een nieuwe termijn van gelijke duur te lopen.

§ 9. De administratieve geldboeten worden gestort op de bijzondere rekening van de Afzonderlijke Sectie van de begroting van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin.
De Koning bepaalt de procedure-regelen die toepasselijk zijn op de administratieve geldboeten) - Wet 21 juni 1983 -.

§ 5. En cas de concours d'infractions, les montants des amendes administratives sont cumulés, sans qu'ils puissent toutefois excéder le double du maximum prévu au § 4.

§ 6. La décision, visée au § 4 de cet article, est notifiée à l'intéressé par lettre recommandée à la poste en même temps qu'une invitation à acquitter l'amende dans le délai fixé par le Roi.
Cette notification éteint l'action publique; le paiement de l'amende administrative met fin à l'action de l'administration.

§ 7. Si l'intéressé demeure en défaut de payer l'amende dans le délai fixé, le fonctionnaire requiert l'application de l'amende administrative devant le tribunal compétent.
Les dispositions du Code judiciaire, notamment la quatrième partie, Livre II et Livre III, sont applicables.

§ 8. Il ne peut être infligé d'amende administrative deux ans après le fait constitutif d'une infraction prévue par la présente loi.
Toutefois, les actes d'instruction ou de poursuites faits dans le délai déterminé à l'alinéa 1er de ce paragraphe en interrompent le cours. Ces actes font courir un nouveau délai d'égale durée.

§ 9. Les amendes administratives sont versées au compte spécial de la Section Particulière du budget du Ministère de la Santé publique et de la Famille.
Le Roi détermine les règles de procédure applicables en matière d'amendes administratives) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 18. Bij herhaling binnen een termijn van drie jaren na een veroordeling wegens overtreding van deze wet en haar uitvoeringsbesluiten, kan de straf worden verdubbeld.

Art. 18. En cas de récidive dans le délai de trois ans après une condamnation du chef d'une infraction à la présente loi et aux arrêtés pris en exécution de celle-ci, la peine peut être doublée.

(Art. 19. Alle bepalingen van Boek I van het Strafwetboek uitgezonderd artikel 42 en hoofdstuk V, maar met inbegrip van hoofdstuk VII en artikel 85, zijn van toepassing op de in deze wet bepaalde misdrijven) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 19. Toutes les dispositions du Livre premier du code pénal, à l'exclusion de l'article 42 et du chapitre V mais y compris le chapitre VII et l'article 85, s'appliquent aux infractions prévues par la présente loi) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 19bis. § 1. De Koning kan bij een in Ministerraad overlegd besluit binnen het toepassingsgebied van artikel 1 van deze wet alle maatregelen in het belang van de volksgezondheid treffen die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van verdragen en krachtens die verdragen tot stand gekomen internationale akten, welke maatregelen de opheffing of de wijziging van wetsbepalingen met zich kunnen brengen.

(Art. 19 bis. § 1er. Le Roi peut, par arrêté délibéré en Conseil des Ministres, prendre dans le champ d'application de l'article 1er de la présente loi, toutes mesures nécessaires dans l'intérêt de la santé publique pour assurer l'exécution des traités et des actes internationaux pris en vertu de ceux-ci, ces mesures pouvant comprendre l'abrogation ou la modification de dispositions légales.

§ 2. De overtreding van de bepalingen die ter uitvoering van § 1 zijn vastgesteld en waarvoor in artikel 16 geen bestraffing is voorzien, wordt gestraft met de straffen die de Koning vaststelt en die niet lager dan een gevangenisstraf van acht dagen of een geldboete van zesentwintig frank, en niet hoger dan een gevangenisstraf van een jaar of een geldboete van vijftienduizend frank mogen zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

§ 2. L'infraction aux dispositions prises en exécution du § 1er et non réprimée par l'article 16 est punie des peines que le Roi fixera et qui ne pourront être inférieures à un emprisonnement de huit jours ou une amende de vingt-six francs ni supérieures à un emprisonnement d'un an ou une amende de quinze mille francs) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 20. § 1. In de wet van 4 augustus 1890 betreffende de vervalsing der eetwaren worden geschrapt :

- 1° in artikel 2, eerste lid, de woorden : "of genees-";
- 2° in artikel 6, eerste lid, de woorden : "en de slotparagraaf van artikel 4";

§ 2. Opgeheven worden :

- 1° de wet van 9 juli 1858 op de invoering van een nieuwe officiële farmacopee, gewijzigd bij de wetten van 27 juli 1871, 4 augustus 1890, en 12 oktober 1928;
- 2° de artikelen 36, 37, 38, 39 en 40 van de wet van 4 april 1890, betreffende het onderwijs en de uitoefening der veeartsenijkunde, gewijzigd met name bij de wetten van 23 mei 1924 en 23 april 1949;
- 3° de besluitwet van 10 februari 1945 waarbij aan de apothekers, en in 't algemeen aan alle personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, de toelating verleend wordt tijdelijk gebruik te maken van geneeskundige produkten die voldoen aan de eisen van vreemde farmacopeeën.

Art. 21. Deze wet treedt in werking de dag waarop zij in het Belgisch Staatsblad is bekendgemaakt.

Art. 20. § 1er. Dans la loi du 4 août 1890 relative à la falsification des denrées alimentaires, sont supprimés :

- 1° à l'article 2, premier alinéa, les mots : "ou médicamenteuses";
- 2° à l'article 6, premier alinéa, les mots : "et de l'article 4, paragraphe final";

§ 2. Sont abrogés :

- 1° la loi du 9 juillet 1858, ayant pour objet l'introduction d'une nouvelle pharmacopée officielle, modifiée par les lois des 27 juillet 1871, 4 août 1890 et 12 octobre 1928;
- 2° les articles 36, 37, 38, 39 et 40 de la loi du 4 avril 1890 relative à l'enseignement et à l'exercice de la médecine vétérinaire, modifiée notamment par les lois des 23 mai 1924 et 23 avril 1949;
- 3° l'arrêté-loi du 10 février 1945 permettant aux pharmaciens et en général à toutes les personnes autorisées à délivrer des médicaments, d'utiliser à titre temporaire, des substances médicamenteuses conformes à des pharmacopées étrangères.

Art. 21. La présente loi entre en vigueur le jour de sa publication au Moniteur belge.

Kondigen deze wet af, bevelen dat zij met 's Lands zegel zal worden bekleed en door het Belgisch Staatsblad zal worden bekendgemaakt.

Gegeven te Madrid, 25 maart 1964.

Promulguons la présente loi, ordonnons qu'elle soit revêtue du sceau de l'Etat et publiée par le Moniteur belge.

Donné à Madrid, le 25 mars 1964.

BAUDOUIN

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezond-
heid en van het Gezin,

Par le Roi :
Le Ministre de la Santé publi-
que et de la Famille,

J. CUSTERS.

Gezien en met 's Lands zegel ge-
zegeld :

De Minister van Justitie,

Vu et scellé du sceau de l'Etat :

Le Ministre de la Justice,

P. VERMETLEN.

Wet 21 juni 1983, art. 14

Artikel 9, laatste lid, treedt in werking drie jaar na de inwerking-treding van deze wet.

Loi 21 juin 1983 art. 14

L'article 9, dernier alinéa, entre en vigueur trois ans après l'entrée en vigueur de la présente loi.

TEXTO 4.

"16 septembre 1985, Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments á usage humain,- Mon. du 13 novembre 1985 - mod. par A.R. du 6 juillet 1987 -".

Real Resolución de 16 de septiembre de 1985 relativa a las normas y protocolos aplicables a ensayos de medicamentos para uso humano (modificada por la Real Resolución de 6 de julio de 1987).

16 SEPTEMBRE 1985. — Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain (Mon. du 13 novembre 1985 — mod. par A.R. du 6 juillet 1987).

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

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu la directive 75/318/CEE, du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matières d'essais de spécialités pharmaceutiques, modifiée par la directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983 et 87/19 du 22 décembre 1986.

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il est urgent d'assurer immédiatement la mise en exécution des directives CEE susmentionnées et de confirmer en droit belge les normes et protocoles applicables aux médicaments à usage humain;

Art. 1. Les données et documents qui sont à joindre à la demande d'enregistrement d'un médicament à usage humain, introduite en application de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments doivent être conformes aux annexes du présent arrêté.

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

ANNEXE I

ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES DES MEDICAMENTS

A. Composition qualitative et quantitative des composants

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

— du ou des principes actifs;

— du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en oeuvre, y compris les colorants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.;

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

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants du médicament, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 2, § 1^{er}, 3^e de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée belge, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite Pharmacopée;

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

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

3. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique préciser, pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités internationales, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Ces indications sont complétées :

— pour les préparations injectables, par le poids de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable;

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par le poids de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à une prise moyenne;

— pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés se-

lon des mesures, par le poids de chaque principe actif par mesure.

Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule (par exemple, pour le palmitate de chloramphénicol sont précisés le poids de l'ester et le poids de chloramphénicol correspondants).

Les unités biologiques de produits non chimiquement définis, pour lesquelles n'existe pas de documentation bibliographique suffisante, sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

[4. Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.]

B. Description du mode de préparation

La description du mode de préparation, jointe à la demande d'enregistrement est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

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

- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité de la préparation terminée;

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

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

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

C. Contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières », tous les com-

posants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A. point 1.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées :

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, le respect de la Pharmacopée belge est obligatoire, pour les fabrications exécutées sur le territoire national.

Dans ces cas, la description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la Pharmacopée en cause; il en est de même pour la référence à sa Pharmacopée nationale, lorsque le demandeur est établi dans un Etat membre des Communautés européennes.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie de cette Pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication du taux maximal admissible et il doit être proposé une méthode de recherche appropriée.

La référence à l'une quelconque des Pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la Pharmacopée nationale concernée; dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la réglementation.

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

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée nationale d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le Ministre peut

A. R. 16-9-1985,

A. 4° [] A. R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

B. al. 2. 5^{ème} tiret [] : A. R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

2. Matières premières non inscrites dans une Pharmacopée.

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

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

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

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

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

e) la ou les techniques de dosage sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles : le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire est, si nécessaire, complétée par le mode de préparation.

L'écart type de la méthode, sa fidélité et les limites d'acceptation des résultats sont précisés et, éventuellement justifiés.

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

f) les éventuelles précautions particulières de détection ainsi que, si nécessaire, les délais de conservation de la matière première sont présentés.

3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité.

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

- forme cristalline et coefficients de solubilité;
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation;
- état d'hydratation;
- coefficient de partage huile/eau.

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

D. Contrôles en cours de fabrication

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

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

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

E. Contrôle du produit fini

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

Les contrôles effectués sur le produit fini sont communiqués conformément aux prescriptions suivantes :

A.R. 16-9-1985,
c, 2, b [] : A.R. 6-7-1987 (M.B. 18-7-1987)

1. Caractères généraux des diverses formes pharmaceutiques.

Certains contrôles des caractères généraux, pouvant être effectués en cours de fabrication figurent, de façon obligatoire parmi les essais de produit fini.

A titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la Pharmacopée européenne ou des Pharmacopées nationales des Etats membres, les caractères généraux qui doivent être vérifiés pour diverses formes pharmaceutiques sont mentionnés au point 5.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques tels que limpidité, couleur, saveur, sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, les normes et limites doivent être définies dans chaque cas particulier, par le demandeur, sauf si elles sont imposées par la Pharmacopée.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le Ministre l'estime nécessaire. Les conditions de l'expérience, l'appareillage utilisé et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée nationale des Etats membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites Pharmacopées ne sont pas applicables.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs.

L'exposé de la technique analytique du produit fini décrit, avec suffisamment de précisions pour qu'elles soient directement reproductibles, les méthodes utilisées pour l'identification et le dosage du ou des principes actifs, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Dans tous les cas, les méthodes doivent correspondre à l'état d'avancement du progrès scientifique et fournir des précisions quant aux écarts type, à la fidélité de la méthode analytique et aux écarts maximaux tolérables.

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

Sur base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif dans le produit fini, vala-

bles jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

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

Un tirage d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

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

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient.

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

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste des colorants autorisés.

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

4. Essais d'innocuité.

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'enregistrement, des contrôles d'innocuité ou de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués de routine pour vérifier la qualité du médicament.

5. Caractères généraux devant être systématiquement vérifiés sur les médicaments selon la forme pharmaceutique qu'ils présentent.

Si des monographies générales des formes pharmaceutiques figurent dans la Pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la Pharmacopée nationale des États membres, les produits finis doivent satisfaire aux exigences y figurant. Dans le cas contraire, les spécifications du produit fini doivent faire l'objet des déterminations suivantes lorsque c'est nécessaire pour la formulation.

— Comprimés et pilules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés; si nécessaire, temps de désagrégation avec méthode de détermination.

— Comprimés enrobés : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; poids des comprimés terminés; poids du noyau et écarts de poids unitaire tolérés.

— Capsules et gélules : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; aspect et poids du contenu avec écarts de poids unitaire tolérés.

— Préparations acido-résistantes (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, temps de résistance en milieu gastrique artificiel, avec méthode de détermination; temps de désagrégation en milieu intestinal artificiel, avec méthode de détermination.

— Préparations à enrobage protecteur particulier (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, vérification de l'efficacité de l'enrobage en vue d'aboutir au but recherché.

— Préparations à libération progressive du principe actif : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, exigences concernant la libération progressive avec méthode de détermination.

— Cachets, paquets et sachets : nature et poids du contenu et écarts de poids unitaire tolérés.

— Préparations pour les injections : couleur, volume du contenu et écarts tolérés pour ce volume; pH, limpidité des solutés, taille limite des particules pour les suspensions; contrôle de la stérilité, avec description de la méthode; sauf cas particuliers, essai d'apyrogénicité, avec description de la méthode, pour les préparations d'une dose unitaire égale ou supérieure à 15 ml.

— Ampoules à contenu solide : quantité de médicament par ampoule et limites permises de variation de poids; essais et exigences de stérilité.

— Ampoules buvables : couleur, aspect, volume du contenu et écarts tolérés.

— Pommades, crèmes, etc. : couleur et consistance; grandeur des particules des principes actifs; poids et marges tolérés; nature du récipient; contrôle microbiologique si nécessaire.

— Suspension : couleur; vitesse de sédimentation; lorsqu'il y a formation de dépôt, facilité de remise en suspension.

— Emulsions : couleur; type; stabilité.

— Suppositoires et ovules : couleur, grandeur des particules des principes actifs; poids et écarts de poids unitaire tolérés; température de fusion ou temps de désagrégation, avec méthode de détermination.

— Aérosols : description du récipient et de la valve, avec précisions sur le débit; taille limite des particules lorsque le médicament est destiné à l'inhalation.

— Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires : couleur, aspect; contrôle de stérilité avec description de la méthode; le cas échéant, limpidité ou taille limite des particules pour les suspensions, détermination du pH.

— Sirops; solutés, etc. : couleur, aspect.

F. Essais de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits toxiques de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation ou de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, dans des conditions particulières de conservation.

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

ANNEXE 2

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

[Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire spécifiés à l'annexe 2 de la décision du Conseil de l'Organisation de coopération et de développement économique du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données à l'évaluation des produits chimiques.]

A.R. 16-9-1985.

Ann. 2 : phrase liminaire | : A.R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

A. Introduction

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

1. Les limites de toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;

2. ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

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

B. Toxicité

[1. Toxicité par administration unique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues

A.R. 16-9-1985.

B., I. [] : A.R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

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

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

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

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées dans le respect du présent protocole, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux. Sont assimilés aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes dispositions, des substances qui se sont révélées non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique est considéré comme un principe actif.

C. Toxicité foetale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation. Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui d'habitude ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit

pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

Les essais en question seront effectués sur au moins deux espèces : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité foetale) et le rat ou la souris (en précisant la souche), ou éventuellement une autre espèce animale.

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

D. Examen de la fonction reproductrice

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

Dbis. Pouvoir mutagène

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

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

E. Pouvoir cancérogène

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

1. pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes;
2. pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes;
3. pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogénèse.

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

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

F. Pharmacodynamie

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

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

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

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

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

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

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

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

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

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

G. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

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

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

Pour les produits doués d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est souhaitable.

Pour les médicaments devant faire l'objet d'une évaluation de la biodisponibilité, les informations doivent tenir compte de l'évolution des résultats en fonction du temps et, plus généralement, renseigner sur la biodisponibilité du produit ou de ses métabolites.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées dans le respect du présent protocole, les recherches pharmacocinétiques ne sont pas exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes normes, les substances qui se sont révélées efficaces et non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

H. Produits à usage topique

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

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les

essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité foetale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être particulièrement soignés et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe E.

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations toxicologiques et pharmacologiques doit comprendre :

a) une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles;

b) un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais prévus ci-avant, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (S.P.F.) ou traditionnels);

c) tous les résultats importants obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur; à titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc.;

d) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et de la variabilité;

e) une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles;

f) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé; la discussion est complétée par des suggestions sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires éventuels chez l'homme;

g) un résumé et des références bibliographiques exactes.

ANNEXE 3

ESSAIS CLINIQUES

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

1. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du présent arrêté. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur doit fournir au clinicien le rapport complet.

2. Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous formes d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

3. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode du double insu.

4. Si, pour déterminer l'effet thérapeutique des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

CHAPITRE I^{er}

Présentation des renseignements et documents

1. Les renseignements fournis concernant les essais cliniques doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la conformité du médicament aux critères d'enregistrement. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

2. Les résultats des essais doivent être présentés selon la ventilation suivante :

A. Renseignements de pharmacologie clinique (pharmacologie humaine et biodisponibilité)

1. Chaque fois que cela est possible, des renseignements doivent être fournis sur les résultats :

a) des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques;

b) des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique;

c) des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacologiques essentiels.

Si ces données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier.

Au cas où les effets imprévus apparaissent au cours des essais de pharmacologie clinique, les expérimentations toxicologiques et pharmacologiques initiales sur l'animal doivent être reprises et étendues en conséquence.

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

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

4. Tous les effets secondaires constatés lors de ces essais doivent être signalés individuellement.

5. L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose dans l'intérêt des malades, par exemple lorsque la marge thérapeutique est étroite ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec une absorption variable ou bien, si cela s'avère nécessaire, pour les médicaments visés à l'article 2, § 1^{er}, 8^o et § 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

B. Renseignements cliniques

1. Renseignements d'ordre individuel. Fiches cliniques.

Les renseignements fournis concernant les essais cliniques ou de thérapie expérimentale doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif. En principe, ces essais doivent être effectués dans un établissement de soins.

Le but des essais et les critères d'appréciation, tant positifs que négatifs doivent être indiqués.

Les renseignements suivants doivent être recueillis pour chaque patient individuellement, par chacun des expérimentateurs qui indique ses noms, adresse, fonctions, titres universitaires et activités

hospitalières, et mentionne le lieu où le traitement a été poursuivi.

1. l'identification du patient (par exemple, par la mention du numéro de son dossier médical);

2. les critères en fonction desquels le patient a été admis aux essais;

3. l'âge du patient;

4. le sexe du patient;

5. le diagnostic et les indications pour lesquelles le produit a été administré ainsi que les antécédents du malade; tout renseignement utile est fourni sur les autres maladies éventuelles du patient;

6. la posologie et le mode d'administration du produit;

7. la fréquence d'administration et les précautions prises lors de l'administration;

8. la durée du traitement et de la période d'observation subséquente;

9. des précisions sur les médicaments administrés préalablement ou simultanément, c'est-à-dire au cours de l'ensemble de la période d'examen;

10. le régime alimentaire s'il y a lieu;

11. tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (radiologiques, électriques tels qu'électroencéphalogrammes ou électrocardiogrammes, analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles, etc.) nécessaires à l'appréciation de la demande; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication);

12. toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que sur les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée avec le même soin que celui qu'on apporte habituellement à l'identification d'un effet thérapeutique;

13. une conclusion sur chaque cas particulier.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points 1 à 13 font défaut, une justification doit être fournie.

Les renseignements visés ci-dessus doivent être transmis au Ministre.

Le responsable de la mise sur le marché du médicament prend toutes les dispositions utiles afin d'assurer que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis, ainsi que la codification permettant d'établir le lien entre ces documents et les patients concernés, soient conservés pendant au moins cinq ans à compter du jour de la transmission du dossier à l'autorité compétente.

2. Résumé et conclusions.

1. Les observations cliniques et de thérapie expérimentale mentionnées aux points 1 à 13 du paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

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

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

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

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

— n'a été soumis à aucune thérapeutique;

— a reçu un placebo;

— a reçu un médicament à effet connu;

e) la fréquence des effets secondaires constatés;

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

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

2. L'expérimentateur doit enfin, dans les conclusions générales de l'expérimentation, se prononcer sur la non-activité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage.

C. Considérations d'ordre général

1. Le clinicien doit toujours signaler les observations faites sur :

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

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

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

2. Les renseignements contenant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à la non-nocivité et à l'effet thérapeutique.

D. 3. D I N A M A R C A.

TEXTO 1.

"The Consolidate Medicines Act.- Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982".

Ley Consolidada del Medicamento No. 327 de junio de 1975, publicación de la ley 327 del 26 junio, 1975, sobre Medicamentos modificada por la Ley No. 170 del 8 de abril de 1981, y por la Ley No. 203 del 18 de mayo de 1982.

NATIONAL BOARD OF HEALTH
Medicines Division
(sundhedsstyrelsens lægemiddelaafdeling)
St. Kongensgade 1
1264 Copenhagen K
Denmark

TRANSLATION

The Consolidate Medicines Act

Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982.

The published wording of the Act shall only apply in full as from July 1, 1984.

Part 1

Scope of the Act

1. (1) This Act shall apply to articles which are intended to be administered to human beings or animals to prevent, diagnose, alleviate treat or cure disease, symptoms of disease and pain, or to affect bodily functions (medicinal products).

(2) The provisions of this Act shall also apply to contraceptives

2. The Minister of the Interior may lay down regulations to the effect that this Act or provisions thereof shall apply to articles which although not covered by section 1, subsection 1, of this Act, are to be used for the prevention, diagnosing or treatment of diseases (medicinal devices) and for the identification of pregnancy.

3. (1) This Act does not cover food, feeding stuff, articles for external use for cosmetic purposes only, or dietary supplements or feed supplements for animals (vitamins, minerals, etc.) ^{x)}. After consultation with the Minister of the Environment and the Minister of Agriculture, the Minister of the Interior may include the said articles within the scope of this Act if this is found necessary by reason of special properties or undesirable effects through their use.

x) The original text of this subsection also includes the Danish word "nydeisesmiddel", which in this connection means such articles as tobacco, alcoholic liquors, tea, coffee etc.

(2) The Minister of the Interior may exempt certain articles or groups of articles covered by section 1 wholly or partially from this Act and lay down regulations for such exemptions. The Minister of the Interior hereby stipulates, that preparations manufactured from those pure natural products, which have no harmful effects for the consumer shall be exempted from sections 4 and 5 and from part 4 of this Act, and that iron and vitamin preparations and antiparasitic preparations for animals shall be exempted from part 5 of this Act.

Part 2

General provisions on medicinal products

4. The National Board of Health shall lay down provisions on the quality of medicinal products in the form of a pharmacopoeia or similar.

5. Sale of medicinal products to consumers may only take place through pharmacies, unless otherwise specified by legislation or by regulations laid down by the Minister of the Interior.

6. (1) The name of a medicinal product shall not be misleading with respect to composition, effect or other properties of the article and must not be likely to lead to confusion with other medicinal products

(2) The National Board of Health may lay down regulations on packing size, labelling and packaging of medicinal products and may lay down requirements in these respects for individual medicinal products

(3) On the labels of pharmaceutical specialities, cf. part 4, the common name as designated by the National Board of Health for the medicinal product in question shall appear in easily legible form and in lettering at least half as large as that used to indicate the special name, if any, of the medicinal product.

7. The National Board of Health may prohibit the sale and supply of a medicinal product, and order manufacturers or importers to recall remaining stocks of any medicinal product:

- 1) which originates from an enterprise which does not hold a licence from the National Board of Health in accordance with section 8, subsection 1, or which refuses to cooperate in the control by the National Board of Health pursuant to section 9;
- 2) the composition of which is inconstant, the ingredients of which lack the required quality, or which otherwise is not appropriately manufactured;

- 3) which does not conform to statements written on the label, in advertisements, or similar;
- 4) which has another content or field of application than stated;
- 5) which, under normal conditions of use, results in sideeffects which are disproportionate to the intended medical effect, or constitutes a danger to health;
- 6) which may be deleted from the Register of Specialities in pursuance of section 20, subsection 1.

Part 3

Approval and control of enterprises

8. (1) Medicinal products shall not be manufactured, imported, exported, stocked, sold, supplied, dispensed, or packed without a licence from the National Board of Health.

(2) The National Board of Health may lay down regulations on the technical management, professional knowledge, organization and operation of enterprises holding a licence issued in conformity with subsection 1.

(3) The National Board of Health may make licences under subsection 1 conditional and of limited duration. The National Board of Health may revoke a licence if conditions for it are not complied with or if the undertaking transgresses the regulations laid down by the National Board of Health under subsection 2.

(4) The regulations in subsection 1 shall not apply to:

- 1) the handling by hospitals and other treating institutions of medicinal products to be used in treatments;
- 2) doctors', veterinary surgeons', and dentists' purchases, storage, dispensing, and supply of medicinal products to be used in practice;

3) private persons' handling of medicinal products for own use.

(5) The National Board of Health may lay down regulations on the handling of the medicinal products referred to in subsection 4.

9. (1) The National Board of Health shall control enterprises licensed under section 8, subsection 1. Such control relates to the contents, composition, quality and storage of medicinal products and the manner in which they are manufactured, sold and supplied.

(2) Representatives of the National Board of Health shall have

access to the enterprises concerned on presentation of appropriate identification. The National Board of Health may take or demand samples of medicinal products or of substances used for their manufacture. It may demand all information necessary for its control activities.

(3) Undertakings holding a licence under subsection 1 of section 8 as well as the associations and trade organizations of such undertakings shall, if requested, inform the National Board of Health about their sales of medicinal products, etc.

10. The Minister of the Interior may lay down regulations on fees for the treatment of applications pursuant to section 8, subsection 1 and for the control performed by the National Board of Health pursuant to section 9, subsection 1.

Part 4

Pharmaceutical specialities

11. (1) Part 4 deals with medicinal products intended for sale and supply to consumers in the manufacturer's original packing under a name selected by the manufacturer (pharmaceutical specialities).

(2) The Ministry of the Interior may lay down regulations to the effect that this part of the Act or some of its provisions shall be applied to medicinal products intended for animals and not being specialities.

(3) Part 4 does not deal with medicinal products manufactured in a pharmacy for the individual patient and sold and supplied by a pharmacy with a declaration and without any other kind of designation (magistrally manufactured medicinal products).

12. (1) The Minister of the Interior may lay down regulations to the effect that sera and medicinal products prepared from blood, vaccines and immunological test preparations, which are sold or supplied by the state serum institutes, shall not be entered in the Register of Specialities of the National Board of Health, cf. section 13.

(2) The preparations from the State Serum Institute referred to in subsection 1 shall, however, within a maximum period of one year be entered in the Register of Specialities of the National Board of Health, if another enterprise, which holds a licence from the National Board of Health under section 8, subsection 1, begins to market a similar, registered preparation, unless this marketing or the marketing by the State Serum Institute of the preparations is of limited duration subject to a time limit.

(3) In special cases the National Board of Health may exempt certain medicinal products or groups of medicinal products from sections 13 - 23.

13. (1) Pharmaceutical specialities may only be sold or supplied when they are included in the register of specialities of the National Board of Health, however, cf. subsections 1 and 2 of section 25.

14. (1) An application for registration of a pharmaceutical speciality shall state the name of the person or the enterprise to whom the National Board of Health may address itself concerning the application and the registered speciality.

(2) An applicant for or a holder of a registration shall, if the applicant or holder is not domiciled in a country being a member of the European Communities, have a representative domiciled in Denmark.

(3) The National Board of Health may lay down regulations for the treatment of applications for registration and for the treatment of cases pursuant to sections 7 and 20.

15. To obtain registration of a pharmaceutical speciality the following conditions must be satisfied:

- 1) it must be manufactured by an enterprise which has at its disposition the necessary professional knowledge and the organization and operation of which is regarded as ensuring satisfactory manufacture of this speciality;
- 2) it must be of satisfactory quality and shall, in comparison with specialities already approved, be suitable from a health point of view;
- 3) it must not under normal conditions of use, result in side-effects which are disproportionate to the intended effect or constitute a danger to health;
- 4) sufficient information on and documentation of, the pharmaceutical, pharmacological, toxicological and clinical work shall be provided that it must be regarded as reasonable and warrantable to release the product in accordance with the indications contained in the application; and
- 5) any increased health risk that may exist if the pharmaceutical speciality contains several active ingredients must be shown to be negligible in relation to the therapeutic value.

lue offered by the combination preparation.

16. The registration shall remain valid for five years. It may be extended for periods of five years when the holder of the registration applies for such extension three months prior to the expiration of the permission.

17. When required by special circumstances, the National Board of Health may attach conditions to the registration.

18. A pharmaceutical speciality shall be sold and supplied under a name approved by the National Board of Health. At the request of the applicant this name may be either a special name or a common name designated by the National Board of Health with the addition of the trade name or trade mark of the registration holder.

19. Where serious side-effects of a pharmaceutical speciality are ascertained or production errors are found, the holder of the registration is under obligation immediately to advise the National Board of Health accordingly.

20. (1) The National Board of Health may delete a pharmaceutical speciality from the Register of Specialities if:

- 1) the composition of the speciality or its appearance is changed without the permission of the National Board of Health;
- 2) conditions for registration are not complied with;
- 3) the speciality is sold, supplied, labelled or advertised in contravention of the regulations of section 7 and 18 and of regulations issued pursuant to section 6, subsection 2;
- 4) there is no longer a representative domiciled in Denmark for the speciality, cf. section 14, subsection 2.

(2) When requesting the deletion of a speciality from the register of specialities and when recalling remaining stocks, the holder of a registration is under obligation to inform the National Board of Health of the reason for the deletion or recall.

21. (1) The Minister of the Interior shall lay down regulations on fees for the treatment of applications for inclusion in the register of specialities and for extension in pursuance of section 16 as well as fees for control of registered specialities.

(2) Fees pursuant to regulations made under subsection 1 or section 10 shall be recoverable by distraint.

22. (1) The National Board of Health shall be informed of the prices of pharmaceutical specialities and changes to these not later than 14 days prior to their entry into force.

(2) The use by the National Board of Health of the information referred to in subsection 1 does not imply any approval of the prices.

23. The Monopolies Control Authority shall keep control of the prices calculated by manufacturers, importers and wholesalers of medicinal products in accordance with the regulations governing the activities of the Authority.

Part 5.

Clinical testing. Sale or dispensation of medicinal products for specific purposes

24. (1) Clinical tests of medicinal products may only be commenced when they have been notified to the National Board of Health and when the National Board of Health has acknowledged receipt of the notification. This notification shall be made by the physician or by the dentist or by the veterinary surgeon conducting the testing, and by the manufacturer, or by his representative, of the medicinal product. In specific cases, the National Board of Health may grant permission for the manufacturer, or his representative, of the medicinal product to omit this notification.

(2) The National Board of Health may lay down conditions for the testing and may at any time demand it stopped or modified.

(3) The physician or the dentist or the veterinary surgeon conducting the testing shall immediately notify the National Board of Health in case of the occurrence of serious side effects and shall, at the end of the testing, send in its results to the National Board of Health.

25. (1) Medicinal products may be sold or dispensed for such clinical testing as has been notified according to section 24. The National Board of Health shall be entitled to prohibit the taking place before a specified time of any testing of medicinal products not entered in the National Board of Health's register of specialities.

(2) In specific cases, the National Board of Health may grant permission to sell or dispense in limited quantities medicinal products that are not marketed in Denmark, for other purposes than clinical tests.

(3) The National Board of Health shall be entitled to allow dispensation free of charge of marketed medicinal products reserved for pharmacies.

(4) The National Board of Health shall be entitled to lay down rules governing the sale or the dispensation under subsections 1 to 3 and to make specific conditions for permissions under subsections 2 and 3.

Part 6

Advertising for medicinal products etc.

26. It is forbidden to advertise, directly or indirectly, goods other than medicinal products as being preventive, alleviating or effective against diseases or their symptoms or in advertisements to use the word "pharmacy" or to make statements which, directly or indirectly, give the impression of a medicinal or medicinal-biological effect. When deemed reasonable on special grounds the National Board of Health may allow such advertisements and may lay down regulations to this effect.

27. It is forbidden to advertise for medicinal products which may not be sold or supplied in Denmark.

28. It is forbidden to advertise for medicinal products:

- 1) in films
- 2) on the radio or television
- 3) in the open air by signboards, posters, neon signs and similar
- 4) in transport vehicles
- 5) in premises accessible to the public, excepting pharmacies.

29. In exceptional cases the National Board of Health may make exemptions from the ban in section 28.

30. Advertisements that are not covered by the ban in section 28 or by the regulations in section 31 are only allowed when the nature, layout and content of the advertisement are approved by the National

Board of Health. The advertisement shall be sober and factual and may not give an exaggerated incomplete, misleading or deceptive picture of the medicinal product.

31. (1) Advertising for medicinal products and the articles referred to in section 26 is permitted when the target group consists of pharmacists, doctors, dentists, veterinary surgeons and students with these professions as well as in the professional journals of the persons mentioned. The Minister of the Interior may grant permission for advertising in professional journals for other health personnel.

(2) Advertisements directed at the persons referred to in subsection 1 shall indicate the name of the medicinal product and its common name, with the common name appearing in the same lettering and equally prominent as the special name, if any, of the medicine. As far as combination preparations are concerned for which no common name has been established, clear information shall be given about the common names for all effective components. Furthermore, in accordance with regulations laid down by the Minister of the Interior, the approved area of indication of the medicinal product must be indicated together with its contraindications, side effects and risks, dosage, pharmaceutical form, subvention and price. Printed matter, etc., shall be clearly dated, and in advertisements for medicinal products the marketing or supply of which is subject to specific conditions, these conditions shall be clearly stated.

(3) When the National Board of Health has approved specific areas of indications for a pharmaceutical speciality no other areas may be indicated in the advertising of the speciality.

(4) The National Board of Health may order manufacturers and importers to issue, in the form of letters, printed matters or advertisements, corrections and additions to the information given in an advertisement. The National Board of Health may prescribe the form and content of corrections and additions.

- 10 -

Information on medicinal products.

32. (1) The Minister of the Interior may order the National Board of Health to inform doctors and any other medical persons about medicinal products in accordance with specific regulations.

(2) The Information Board referred to in section 37 shall advise the National Board of Health in the latter's recommendations to the Minister of the Interior concerning the drawing up of regulations in conformity with subsection 1, and the Board may make proposals to the National Board of Health for such regulations.

(3) For use in its information activities the National Board of Health may use all information appearing from applications for the registration of pharmaceutical specialities which is required for the information.

(4) If, in connection with the submission of information, an applicant for registration states that some of this information is regarded as business secrets, the information may only be used for information purposes when decisive health considerations speak in favour thereof and only after the applicant for registration has been given an opportunity to comment on the information material drafted by the National Board of Health.

(5) Subject to regulations laid down by the Minister of the Interior the information referred to in subsection 3, cf. subsection 4, may, be issued to the Danish Medical Association for use in its information activities.

Part 7

Various boards on medicinal products

33. The Pharmacopoeia Board, consisting of a maximum of 6 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning specifications of the quality of medicines, cf. section 4.

34. The Registration Board, consisting of a maximum of 13 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning the inclusion in and deletion from the register of specialities of pharmaceutical specialities and the clinical testing of medicinal products.

35. The Side-Effects Board, consisting of a maximum of 5 members, shall collect information on the side-effects of medicinal products and make recommendations to the National Board of Health in cases concerning such side-effects.

36. The Medicinal Devices Board, consisting of a maximum of 5 members shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning the approval of medicinal devices, cf. section 2.

37. The Information Board, consisting of 9 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning information on medicinal products. The National Board of Health may further submit cases referred to in section 31, subsection 2 and 3 to the board.

38. (1) The members of the boards referred to in sections 33 - 36 above shall be appointed for four-year terms by the Minister of the Interior on the recommendation of the National Board of Health. The members of the board referred to in section 37 shall also be appointed for four-year terms by the Minister of the Interior, three members on the recommendation of the Danish Medical Association and three members on the recommendation of the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Copenhagen Chamber of Commerce, and the Federation of Danish Industries, respectively. Among the members of each board the Minister shall appoint a chairman and a vice-chairman.

(2) The Minister of the Interior may refer additional tasks to the boards.

(3) The boards may obtain opinions from special experts.

(4) With the approval of the Minister of the Interior standing committees may be appointed under the individual boards. The Minister of the Interior may appoint persons who are not members of the boards as members of the standing committees.

39. (1) The Minister of the Interior may lay down rules of procedure for the boards and committees referred to in sections 33-38.

(2) The members of the boards and committees may not, with the exception of the three trade representatives referred to in section 38, subsection 1, have financial interest in any enterprise that manufactures, imports or sells medicinal products.

(3) In special cases the Minister of the Interior may make exemptions from the requirements in subsection 2.

40. Members of the boards and committees referred to in sections 3 above as well^{as} experts submitting statements to the boards are under penalty of sections 152 and 264b of the Civil Penal Code under obligation to observe secrecy towards all unauthorised persons in respect of the knowledge imparted to them through their activities.

Medical Drugs Board

41. (1) The Medical Drugs Board shall advise the National Board of Health on its recommendations to the Minister of the Interior on which medicinal products may wholly or partially be sold outside pharmacies cf. section 5.

(2) The Medical Drugs Board consists of 9 members who are appointed for four-year terms by the Minister of the Interior. The Minister shall appoint the chairman and the vice-chairman. Of the remaining members, 6 shall be appointed on the recommendation of the Joint Council of the Retail Trade, the Association of Danish Proprietary Pharmacists, the Council for Consumer Affairs, the Federation of Danish Industries, the Copenhagen Chamber of Commerce and the National Board of Housekeeping, respectively and one member on the joint recommendation of the Federation of Danish Farmers' Associations, the Agricultural Council, and the Danish Smallholders' Societies.

(3) The Minister may lay down rules of procedure for the board.

Advertising Board

42. (1) The Advertising Board shall make recommendations to the National Board of Health in cases related to section 26 - section 31, subsection 1.

(2) The advertising Board consists of 12 members appointed for four-year terms by the Minister of the Interior. The Minister shall appoint the chairman and the vice-chairman. The other members shall be appointed on the recommendation of, respectively, the Danish Newspapers' Association, the Trade Association of Danish Advertising Agencies, the negotiating committee referred to in section 26 of the Public Health Insurance Act, the Danish Medical Associa-

tion, the Danish Veterinary Association, the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Federation of Danish Industries, the Copenhagen Chamber of Commerce, the Joint Council of the Retail Trade, and the Council for Consumer Affairs.

(3) The Minister may lay down rules of procedure for the board.

(4) The National Board of Health shall publish an annual report on the activities of the board.

Part 8

Various provisions

43. (1) By agreement with a foreign state it may be agreed that pharmaceutical specialities, which are registered abroad be given equal status with pharmaceutical specialities registered in Denmark. Such agreement may only be concluded on condition that it is reciprocal and that the requirements of the foreign state with respect to registration and control are equal to those specified in this Act.

(2) When deciding whether the conditions for registration of a pharmaceutical speciality have been fulfilled the National Board of Health may accept evaluations made for the same purpose by a corresponding authority in another state or by an international institution.

(3) The National Board of Health may give control and inspect undertaken by the authorities of another state of foreign enterprise manufacturing medicinal products the same effect as if they had been carried out in Denmark.

Part 9

Penalties

44. (1) Unless heavier penalty is due under other legislation, penalty of fine or simple imprisonment shall be imposed on any person who

1) violates section 5, subsection 3 of section 6, subsection 1 of section 8, sections 13 and 19, subsection 2 of section 20, clauses 1 and 2 of subsection 1 of section 24, and subsection 3 of section 24.

2) neglects conditions laid down in a permit or approval pursuant to the law or regulations issued in pursuance thereof.

- 3) violates prohibitions issued pursuant to subsection 2 of section 6, section 7, subsection 2 of section 24, and clause 2 of subsection 1 of section 25.
- 4) fails to comply with an order and an obligation to give information being in pursuance of subsection 2 of section 6, section 7, subsections 2 and 3 of section 9, and subsection 2 of section 24, and subsection 4 of section 31.

(2) In regulations issued pursuant to this Act, a penalty in the form of a fine may be specified for infringement of provisions of the regulations.

(3) Where violations have been committed by a joint-stock company, cooperative or similar, the company may be held liable for the fine.

Part 10

Entry into force, amendments, and transitional provisions

45. This Act shall enter into force on 1 January, 1976, except that the information activities referred to in section 32, cf. section 37, cannot become effective until 1 January, 1977.

46. In the Pharmacies Act, cf. Promulgation Order No. 248 of 2 July, 1962, as amended last by Act No. 479 of 9 December, 1970, the following amendments shall be made:

- 1) sections 1-4 shall be abrogated;
- 2) section 30, subsection 4, shall read:

"(4) In the administration of the provisions on the rules of the tariff, and by recommendations of changes in the tariff, six consultants shall join the National Board of Health. The consultants shall be appointed by the Minister of the Interior for a six-year term at the recommendation of the negotiating committee referred to in section 26 of the Public Health Insurance Act, the Monopolies Control Authority, the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Copenhagen Chamber of Commerce, the Federation of Danish Industries, respectively, and, jointly, the Federation of Danish Farmers' Associations, the Agricultural Council, and the Danish Smallholders' Societies".

- 3) sections 34 and 35, and section 39, subsection 3, 3. period, shall be abrogated;
- 4) in section 67, subsection 6, 1. period, and in section 68, subsection 2, 1. period, "are included in the Pharmacies Fund" shall be abrogated;
- 5) sections 69-84 shall be abrogated.

47. In Act No. 350 of 13 June, 1973, on induced abortion etc., part 4 and section 14, subsection 6, shall be abrogated.

48. In Act No. 282 of 7 June, 1972, on prenatal hygiene and maternity care, the following shall be inserted in section 9 as subsection 3: "(3) Commercial testing of urine specimens for the identification of pregnancy may only be carried out by doctors and pharmacists and by persons to whom the National Board of Health has issued the appropriate licence. Violation of this provisions carries a penalty in the form of a fine".

49. (1) Medicinal products which are covered by section 11, subsection 1, and which, without being registered, were on the market on 1 January, 1976, shall be made the subject of application for inclusion in the register of specialities of the National Board of Health before 1 July, 1976. In special cases the National Board of Health may extend the time limit.

(2) The medicinal products referred to in subsection 1 shall be included in the register of specialities without scrutiny and without payment of the application fee, provided that on the date of entry into force of this Act they are included in the current editions of the official collections of monographs. In special cases the National Board of Health may allow the inclusion of other medicinal products without scrutiny and without payment of the application fee.

(3) Application for licence pursuant to section 8 from enterprise which 1 January, 1976, manufactured, imported, exported, stored, dispensed or packed medicinal products, shall be submitted to the National Board of Health not later than 1 July, 1976.

50. Medicinal products which on the date of entry into force of this Act are included in the register of specialities of the National Board of Health may be deleted in pursuance only of the provisions of this Act.

51. Administrative regulations issued in conformity with the legal provisions referred to in section 46 above shall remain in force until replaced by regulations issued in pursuance of this Act.

52. This Act shall not apply to The Faroe Islands.

TEXTO 2.

"Clinical Trials of Drugs: Danish guidelines on notification according to the medicines act; The National Board of Health, 1990".

Ensayos Clínicos con fármacos - Directrices Danesas para la notificación según la Ley del Medicamento, Ministerio de Sanidad, 1990.

CLINICAL TRIALS OF DRUGS

DANISH GUIDELINES ON NOTIFICATION
ACCORDING TO THE MEDICINES ACT

THE NATIONAL BOARD OF HEALTH

1990

GUIDELINES ON NOTIFICATION OF CLINICAL TRIALS OF DRUGS

LEGAL BACKGROUND

Pursuant to section 24 of the Medicines Act (lov om lægemidler), clinical trials of drugs must be notified to the National Board of Health (Sundhedsstyrelsen) (Appendix 1). Notification is to be made for all studies within the area of clinical evaluation of drugs with the aim of systematically providing or verifying information on the clinical effect and/or side effects of drugs (pharmacodynamics) and to studies on the fate of drugs in the human or animal organism (pharmacokinetics). The duty of notification, however, does not apply in the case of model experiments (toxicological, teratological, pharmacodynamic, pharmacokinetic experiments etc. in experimental animals).

The duty of notification furthermore does not apply in the case of clinical trials employing radiopharmaceuticals. Such trials must be notified to the National Institute for Radiation Hygiene (Statens institut for strålehygiejne), cf. section 3 (2) No. 2 of Order No. 485 of 18th, November, 1985 on use of open radioactive sources in hospitals, laboratories, etc.

NOTIFICATION

Notification shall be given on the prescribed form (Appendix 2). The form can be obtained from:

Sundhedsstyrelsen
5. afdeling
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Telephone: +45 42 94 36 77 between 10 a.m. and 3 p.m.
Telefax: +45 42 84 70 77

The notification shall be submitted to the above address together with the information specified in this publication (one copy).

The notification form must be signed by the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial, and by the manufacturer of the drug or his Danish agent (the manufacturers of the drugs or their Danish agents).

In special cases, however, the National Board of Health may allow omission of notification by the manufacturer of the drug or his Danish agent. Exemption from the rule of joint notification can be granted in the following two situations:

- In the case of trials of new drugs prepared in experimental laboratories, in research centres, at universities, hospitals and the like, where there is no manufacturer in the traditional (commercial) sense of the word.

- If the situation arises that a manufacturer of a commercially available drug by refusing the joint notification tries to obstruct the execution of a well-motivated trial the aim of which is to compare a known treatment with a new drug.

Before the National Board of Health will grant an exemption, the manufacturer/the Danish agent will be given the opportunity to express his views.

For trials involving more than one centre (multi-centre trials), one complete notification shall be submitted. Notification on a special form (Appendix 3) shall be submitted from the other centres participating in the trial.

The notification shall contain:

- Notification form (Appendix 2)
- Trial protocol
- Documentation
- Cataloguing forms for description of the ingredients. Forms can be obtained from the National Board of Health.

Trial protocol

The introduction should give a brief description of the project. The protocol shall further contain the following information:

- 1 Detailed statement of the aim of the trial and the reasons for its execution.
- 2 Methodology (trial design, including blind technique, randomisation procedure, control groups, statistics).
- 3 Description of the patient material (sex, age, criteria for inclusion and exclusion).
- 4 Number of patients expected to participate in the trial and a justification thereof (for example based on statistical considerations).
- 5 Dosage, dose interval, route of administration, and treatment period.
- 6 Recording of effect variables, including description and evaluation of methods of measurement, and times for measurements.
If procedures (e.g. invasive procedures) are to be used that would not be used in patients not participating in the trial, the protocol must give an evaluation of the risk involved for the patient.
- 7 Other concomitant medication.
- 8 Recording of adverse reactions. Description of procedure for reporting of adverse reactions (cf. section Special Remarks).
- 9 Control provisions (laboratory tests, ECG, etc., with statement of when to be performed).
- 10 Ethical considerations related to the trial.
- 11 List of participating investigators.

Documentation

Documentation shall be submitted concerning the chemical, pharmaceutical, animal pharmacological, toxicological and human pharmacological properties of the drug as well as data on previous clinical experiences with the drug.

Documentation must be submitted in a summarized form, preferably as an Investigator's Brochure. This should start with a summary of contents. If necessary, the National Board of Health can ask for full reports or other supplementary information.

For veterinary preparations, results from pharmacokinetic studies must be submitted for establishment of withdrawal times.

For preparations already listed in the Register of Specialities of the National Board of Health, and for preparations for which documentation has been submitted in connection with a previous notification, reference to the previously submitted material generally will be sufficient.

Cataloguing form

Data must be submitted on the qualitative and quantitative composition of drugs for which the dosage forms and/or strengths are not listed in the National Board of Health Register of Specialities. This also applies to placebo preparations. If such data have been submitted to the National Board of Health in connection with a previous notification, it is sufficient to refer to the National Board of Health journal number. Registered pharmaceutical specialities the form, look or composition of which for technical or other reasons is changed, shall be considered as non-registered drugs.

LABELLING

Drugs supplied for clinical trials should be labelled as stated in Appendix 4.

SUPPLY/SALE

Under section 25 (1) of the Medicines Act, drugs for clinical trials may be supplied/sold without permission from the National Board of Health. However, supply of euphoriant substances for clinical trials is only allowed, provided permission by the National Board of Health has been granted, cf. section 4 (5) of Order No. 559 of 9th November, 1984 on Euphoriant Substances as subsequently amended.

PATIENT INFORMATION

The basic principle is for the National Board of Health to require that patients (and volunteers) participating in clinical trials give their consent following written and oral information ("informed consent").

The information usually must contain statements as to:

- A The fact that the patients participate in a trial.
- B The essential details of the trial, among these whether non-registered drugs or placebo are to be included in the trial.
- C Risks and discomfort involved. Mention must be made of side effects of the drugs used as well as of risks and discomfort by the procedures to be used during the trial.
- D The fact that participation is voluntary and that the patients at any time can withdraw their consent to participation without this influencing the doctor-patient relationship.

The written patient information is not to be submitted with the notification.

If the general requirements mentioned above will not be complied with absolutely, the reasons therefore must be specified and justified.

SPECIAL REMARKS

Acceptance of initiation of the trial

The trial must not be initiated until the National Board of Health has issued a receipt for the notification.

It should be noted that this is not tantamount to an approval, with possible liability consequences for the National Board of Health. The basic principle is that the physician, dentist or veterinary surgeon conducting the trial, and the manufacturer of the drug or his Danish agent are responsible for the trial.

Alterations

Any alteration in the trial plan during the trial or a possible discontinuation before the scheduled time must be reported to the National Board of Health and the reason therefore stated.

If a trial is temporarily discontinued for reasons other than purely practical ones, the trial must not be re-started until acceptance is received from the National Board of Health.

Adverse reactions

Any occurrence of serious adverse reactions must immediately be reported to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act. This also applies to serious adverse reactions observed in other countries to drugs that are being investigated in Denmark.

As it may be difficult to evaluate whether an event is related to drug administration or not, reporting is wanted on all serious events observed during a trial. This means all events that may threaten the life or health of the patient/volunteer, lead to acute treatment or result in or prolong hospitalization. Serious events caused by the investigation procedures must be reported too.

Reporting

On completion of the trial, the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must submit a report of the results to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act. The report should be submitted with a short summary specifying number of patients treated, doses employed, treatment period, and results achieved as well as any adverse reactions observed.

GUIDELINES

The Rules Governing Medicinal Product in the European Community Vol. III: Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. Schultz Boghandel, Copenhagen, Denmark.

Note for guidance: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (III/3976/38-EN) as approved by CPMP, July 1990.

Additional literature

Clinical Trials of Drugs, Nordic Guidelines. NLN Publication No 11, 1983.

Good Clinical Practice, Nordic Guidelines. NLN Publication No 28, 1989.

Can be obtained at Nordic Council on Medicines/Nordiska läkemedelsnämnden, Box 607, S-751 25, Uppsala, Sweden.

Extract of Act No. 157 of 11th April, 1984, on the
Amendment of the Medicines Act

"Part V

Clinical trial. Sale or supply of drugs for special purposes.

24.—(1) Clinical trials of drugs must not be initiated until notified to the National Board of Health and until the National Board of Health has issued a receipt for the notification. The notification shall be made both by the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial and by the manufacturer of the drug or his Danish agent. In special cases the National Board of Health may allow omission of notification by the manufacturer of the drug or his Danish agent.

(2) The National Board of Health may stipulate conditions for the trial and may at any time request its discontinuation or modification.

(3) The physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must without delay report to the National Board of Health in the event of serious adverse reactions and on completion of the trial must submit the results to the National Board of Health.

25.—(1) Drugs can be sold or supplied for clinical trials notified according to section 24. The National Board of Health can prevent that trials of drugs not included in the National Board of Health Register of Specialities take place before at a specified time."

"25.—(4) The National Board of Health may establish regulations for sale or supply according to subsections (1)-(3) and may specify conditions for permission according to subsections (2) and (3)."

Notification of clinical trial
to the National Board of Health
(Sundhedsstyrelsen)

Cf Act No. 327 of 26th June, 1975 on
Medicines as amended by Act No. 157
of 11th April, 1984 (Lov nr. 327 af
26. juni 1975 om lægemidler som ændret
ved lov nr. 157 af 11. april 1984).

To be sent to:

Sundhedsstyrelsen, 5. afd.
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Tel. +45 42 94 36 77
between 10 a.m. and 3 p.m.
Telefax +45 42 84 70 77

Information concerning:

Drug 1

Drug 2
(in addition to a
placebo prepara-
tion, if any)

Brand name of drug and
code designation, if any:

Dosage form and strength:

Generic name and brutto
formula for active com-
ponents:

(Complete and exact qualitative
and quantitative composition of
the preparation to be declared
on separate cataloguing form)

Registration status in
Denmark:

1. Registered/registration ap-
plied for in this dosage
form and strength ?
2. Registered/registration ap-
plied for in other dosage
forms or strengths ?
3. Not registered/registration
not applied for.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐

Aim of the trial:

Place for the trial:

Trial period:

Scheduled start: / 19 , scheduled completion: / 19

Will placebo be included in the trial ? ☐ yes ☐ no

Will the general requirements of the National Board of Health concerning "informed consent" be complied with absolutely ? ☐ yes ☐ no^{*}
(written patient information not to be submitted)

^{*} if no, the reasons therefore must be specified and justified.

The trial has been/will be submitted to a Scientific/Ethical Committee in Denmark for approval: ☐ yes ☐ no

Date	Date	Date
Signature of manufacturer or his Danish agent	Signature of manufacturer or his Danish agent	Signature of the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial
.....		
(State name, address, and telephone below)	(State name, address, and telephone below)	Name
		Telephone ()
		Extension

(For National Board of Health use only)

The National Board of Health hereby acknowledges receipt of notification overleaf.

.....

When the above receipt has been issued by the National Board of Health, the clinical trial can be initiated, cf. section 24 (1) of the Medicines Act (Lægemiddeloven § 24, stk. 1).

The participating physician, dentist or veterinary surgeon as well as the manufacturer of the drug will be held responsible for the execution of the trial.

On completion of the trial the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must submit a report of the results to the National Board of Health. The report should be submitted together with a short summary specifying number of patients treated, doses employed, treatment period, and results achieved as well as any adverse reactions observed.

Any alteration in the trial plan during the trial or a possible discontinuation before the scheduled time must be reported to the National Board of Health and the reason therefore stated.

Any occurrence of serious adverse reactions must immediately be reported to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act (Lægemiddeloven § 24, stk. 3).

A form for reporting adverse reactions is enclosed.

FORM FOR CO-NOTIFICATION
OF CLINICAL MULTI-CENTRE
TRIALS, where complete
notification according to
the National Board of Health
guidelines has been submit-
ted by the trial co-ordinator.

National Board of Health
Journal No. 2740 - - 19
(if known)

Names and code designations of the preparations in- cluded in the trial:
Title of trial protocol:
Name of the trial co-ordinator:

I the undersigned hereby notify my participation in the
above-mentioned clinical trial.

I accept that the National Board of Health takes contact with
the trial co-ordinator in all matters concerning the trial.
The receipt for notification from the National Board of Health,
conditions, time-limits, and other orders as well as additional
information will be given to the co-ordinator only.

.....
(signature)

.....
(place for the trial)

.....
(name)

.....
(date)

Labelling of drugs for clinical trials

1. Labelling should be in the Danish language.
2. The drug containers must by the manufacturer be clearly labelled "Til klinisk afprøvning" (for clinical trial).
3. The package label must furthermore by the manufacturer be clearly provided with:
 - a. Code designation:
Instead of code designation, medicinal products for use in open clinical trials may be marked with the name of the preparation or drug. In such cases the strength must also be stated.
 - b. Dosage form.
 - c. Information on pack size:
The quantity (nominal quantity) in the container must be stated, e.g. g, ml or for predosed drugs, their number.
 - d. Dosage.
 - e. Batch number:
Batch number or any other designation allowing an unambiguous identification of the contents of the individual container.
 - f. Corporate name of the manufacturer or his Danish agent.
 - g. Name of the physician, dentist or veterinary surgeon in charge.
 - h. Expiry date:
The expiry date must be given as "Anvendes inden ..." or "Anv. før ..." (use before ...). In the case of preparations with limited using time, i.e. preparations with reduced stability following reconstitution or opening of the container, the expiry date must be followed by "dog senest ... timer/dage/måneder efter udlevering/ibrugtagning" (but not later than ... hours/days/months after delivery from the pharmacy/opening of the container).
 - i. Storage instructions:
Whenever considered necessary.
 - j. Warnings:
In a conspicuous way, medicinal products must be marked: "Opbevares utilgængeligt for børn" (keep out of reach for children). This does not apply, however, to preparations for use in hospitals only.

k. Directions for use:

The following directions for use must be stated in a conspicuous way:

Drugs where sedimentation or separation of components may occur should be labelled: "Omrystes" (shake well).

Lozenges should be labelled: "Bør ikke tygges" (allow to dissolve in the mouth).

Predosed drugs to be swallowed whole should be labelled: "Synkes hele" (should be swallowed whole).

Preparations for rectal use should be labelled: "Til indføring i endetarmen" (to be inserted in the rectum).

Vaginal preparations should be labelled: "Til indføring i skeden" (to be inserted in the vagina).

Injection preparations must be marked with route of administration; international abbreviations such as IV (intravenous), IM (intramuscular), and SC (subcutaneous), may be used.

l. Special use:

Drugs for veterinary use only must be marked: "Lægemiddel til dyr" (drug for use in animals).

m. Miscellaneous:

Small drug containers, e.g. ampoules, where a complete labelling is not possible, must at least be marked with the name/code designation of the preparation and the contained quantity.

Packaging materials for single-packed, predosed drugs, e.g. tablets, vaginal preparations or preparations for rectal use, must be marked in such a way that each single unit has an identification mark when torn off.

The volume of finished fluid must be stated on the packaging materials for injection and infusion substances.

4. Additional necessary information (e.g. technical directions) may be written on the drug containers or stated in the instruction handed over to the patients/participants in a trial.

A Anmeldelse til sundhedsstyrelsen af klinisk afprøvning

Jfr. lov nr. 327 af 26. juni 1975 om lægemidler som ændret ved lov nr. 157 af 11. april 1984.

Indsendes til:

Sundhedsstyrelsen, 5. afd.
Frederikssundsvej 378
2700 Bronshøj
Tlf. 42 94 36 77 mellem kl. 10 og 15
Telefax 42 84 70 77

Sundhedsstyrelsens journal

nr. 2740- -19

	Oplysninger vedrørende:	
	Præparat 1	Præparat 2 (ud over eventuelt placebopræparat)
Præparatets navn og eventuelle kodebetegnelse i afprøvningen:		
Lægemiddelform og styrke:		
Fællesnavn og bruttoformel for virksomme indholdsstoffer: (Præparatets fuldstændige og nøjagtige kvalitative og kvantitative sammensætning anføres på særskilt katalogiseringsskema).		
Registreringssituationen i Danmark: Er præparatet: 1. Registreret/søgt registreret i denne lægemiddelform og styrke? 2. Registreret/søgt registreret i andre lægemiddelformer eller styrker? 3. Ikke registreret og ikke ansøgt.	☐ D. sp. nr./ansøgningsnr. ☐ D. sp. nr./ansøgningsnr. ☐	☐ D. sp. nr./ansøgningsnr. ☐ D. sp. nr./ansøgningsnr. ☐

Formålet med afprøvningen:

Afprøvningssted:

Afprøvningsperiode:

Forventet start: / 19 , forventet afslutning: / 19

Indgår der blindpræparater (placebo) i afprøvningen? ja nej

Vil sundhedsstyrelsens principielle krav vedr. "informeret samtykke" ubetinget blive overholdt? ja nej*

(den skriftlige patientinformation skal ikke vedlægges)

* hvis nej, skal nærmere beskrivelse og begrundelse vedlægges.

Afprøvningen er/vil blive forelagt videnskabsetisk komité: ja nej

Dato	Dato	Dato
Fremstillers eller dennes repræsentants underskrift	Fremstillers eller dennes repræsentants underskrift	Den ansvarlige læge, tandlæge eller dyrlæges underskrift
(Navn, adresse og tlf.nr. anføres nedenfor)	(Navn, adresse og tlf.nr. anføres nedenfor)	
		Navn
		Tlf.nr. ()
		Evt. lokal nr.

(Forbeholdt sundhedsstyrelsen)

Sundhedsstyrelsen kvitterer herved for modtagelsen af omstående anmeldelse.

Er ovennævnte kvittering fra sundhedsstyrelsen foreliggende, kan den kliniske afprøvning påbegyndes, jfr. lægemiddellovens § 24, stk. 1.

afprøvningen foregår på den medvirkende læges, tandlæges eller dyrlæges samt på lægemiddelfremstillerens ansvar.

Etter afprøvnings afslutning skal der af den ansvarlige læge, tandlæge eller dyrlæge indsendes rapport til sundhedsstyrelsen over undersøgelsens resultater. Rapporten ønskes ledsaget af et kortfattet resumé indeholdende oplysninger om antal behandlede patienter, anvendte doser, doseringsvarighed og opnåede resultater samt observerede bivirkninger.

Skulle der foretages ændringer i undersøgelsesplanen under afprøvningen, eller denne eventuelt standses før planlagt tid, skal dette meddeles årsagen hertil meddeles sundhedsstyrelsen.

Skulle der optræder alvorlige bivirkninger, skal sundhedsstyrelsen omgående underrettes herom, jfr. lægemiddellovens § 24, stk. 3.

Der vedlægges et skema til bivirkningsindberetning.

TEXTO 1.

"Loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 -J.O. du 22 décembre 1988- modifiée par la loi No. 90-86 du 23 janvier 1990 - J.O. du 25 janvier 1990-, et par la loi No. 90-549 du 2 juillet 1990 -J. O. du 5 juillet 1990-, et par la loi No. 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales -J.O. du 20 janvier 1991-: Protection des personnes qui se prêtent a des recherches biomédicales".

Ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 (Boletín Oficial del 22 de diciembre) modificado por la ley No. 90-86 del 23 de enero de 1990 (Boletín Oficial del 25 de enero), por la ley No. 90-549 del 2 de julio de 1990 (Boletín Oficial de 5 de julio de 1990) y por la Ley No. 91-73 del 18 de enero de 1991 con disposiciones relativas a la salud pública y a los seguros sociales (Boletín Oficial del 20 de enero de 1991) sobre Protección de las personas que son sujeto de investigación biomédica.

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

**PROTECTION DES PERSONNES
QUI SE PRÊTENT
A DES RECHERCHES BIOMÉDICALES**

TOME I
Dispositions législatives

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 décembre 1988)
modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990)

Bulletin Officiel
N° 90 - 4 bis

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

LIVRE II bis

PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRÉTENT A DES RECHERCHES BIOMÉDICALES

Article L. 209-1

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes « recherche biomédicale ».

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

TITRE I^{er}

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article L. 209-2

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Article L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Article L. 209-4

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

Article L. 209-5

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

Article L. 209-6

Les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

Article L. 209-7

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

Article L. 209-8

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve des dispositions particulières prévues par l'article L. 209-13 du présent code relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

TITRE II

DU CONSENTEMENT

Article L. 209-9

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus.

L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Article L. 209-10

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;
- le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

TITRE III

DISPOSITIONS ADMINISTRATIVES

Article L. 209-11

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort parmi des personnes présentées par des autorités ou organisations habilitées à le faire.

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents de l'Etat qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

Article L. 209-12

Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ayant son siège dans la région où il exerce son activité.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, l'avis prévu à l'alinéa précédent est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il exerce son activité.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet au ministre chargé de la santé une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, le ministre chargé de la santé de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables, et susceptible d'être dû à la recherche. Il l'informe également de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

Article L. 209-13

Les médecins inspecteurs de la santé et les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

TITRE IV

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES AUX RECHERCHES SANS BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT

Article L. 209-14

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

Article L. 209-15

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur verse à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

Article L. 209-16

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

Article L. 209-17

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

Article L. 209-18

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

TITRE V SANCTIONS PÉNALES

Article L. 209-19

Est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans et d'une amende de 12 000 F à 200 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer sur l'être humain une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement prévu par les articles L. 209-9 et L. 209-10 du présent code, ou alors qu'il aura été retiré.

Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9.

Article L. 209-20

Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

Article L. 209-21

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines.

TITRE VI DISPOSITIONS DIVERSES

Article L. 209-22

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Article L. 209-23

Les dispositions du présent livre sont applicables dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.

•
•

LIVRE V
PHARMACIE

Article L. 564

Dans tous les établissements qu'ils sont chargés d'inspecter, les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions du présent livre, aux dispositions du livre II bis, en application de l'article L. 209-13 dudit livre, aux lois sur la répression des fraudes et plus généralement à toutes les lois qui concernent l'exercice de la pharmacie et aux textes réglementaires pris pour leur application (...)

Article L. 577 ter

Dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés qui sont titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie, en application de l'article L. 577 du présent code, le pharmacien assurant la gérance de cette pharmacie doit être préalablement informé par le promoteur des essais ou expérimentations envisagés sur des produits, substances ou médicaments.

Ces produits, substances ou médicaments sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

Article L. 605

Des décrets en Conseil d'Etat précisent les conditions d'application des articles L. 601 à L. 604 ci-dessus, et notamment :

(...)

6° Les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux essais organisés après la délivrance de cette autorisation : (...)

CODE GÉNÉRAL DES IMPÔTS

Article 81

Sont affranchis de l'impôt :

(...)

14° *ter* L'indemnité prévue par l'article L. 209-15 du code de la santé publique ; (...)

Law n° 88-1138 of 20 December 1988 ("Journal Officiel" dated 22 December 1988) as amended by Law n° 90-86 of 23 January 1990 ("Journal Officiel" dated 25 January 1990) and Law n° 90-549 of 2 July ("Journal Officiel" dated 5 July 1990").

(EXCERPT)

Art. 6 : Government Orders issued after consultation with the "Conseil d'Etat" shall set the details for application of this Law, notably:

1°) The composition and conditions for the approval, financing, functioning and appointment of the members of Consultative Committees for the Protection of Persons in Biomedical Research, as well as the nature of the information which shall be given by the investigator and upon which their opinion shall be requested;

2°) The conditions for the constitution, management and consultation of the national register specified in Article L.209-17 of the Code of Public Health;

3°) The conditions for the authorization specified in Article L.209-18 of the same Code;

4°) The nature of the information which shall be given by the sponsor to the Minister of Health, in the letter of intent specified in Article L.209-12 of the Code of Public Health.

5°) The minimum level of cover to be guaranteed by the insurance specified for in Paragraph 3 of Article L.209-7 of the Code of Public Health.

Articles L.209-11, L.209-12, L.209-17, L.209-18 and L.209-20 (first to third and last paragraphs) of the Code of Public Health shall come into effect on the dates set by subordinate legislation issued for their application and, at the latest, on December 31st, 1990.

ARTICLE 6 DE LA LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988

(J.O. du 22 décembre 1988)

MODIFIEE PAR LA LOI N° 90-86 DU 23 JANVIER 1990

(J.O. du 25 janvier 1990)

Article 6

Des décrets en Conseil d'Etat fixent les modalités d'application de la présente loi et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 209-17 du code de la santé publique ;

3° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 209-18 du même code ;

4° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 209-12 du code de la santé publique ;

5° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 209-7 du code de la santé publique.

Les articles L. 209-11, L. 209-12, L. 209-17, L. 209-18 et L. 209-20 (premier à troisième et dernier alinéas) du code de la santé publique entreront en vigueur aux dates fixées par les textes pris pour leur application et au plus tard le 31 décembre 1990.

Art. 12. - Après le premier alinéa de l'article L. 322-7 du code du travail, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Ces accords peuvent étendre le bénéfice de ces actions aux salariés dont l'entreprise envisage le reclassement externe, à la condition que ce reclassement soit expressément accepté par le salarié et intervienne sous contrat à durée indéterminée ou dans les conditions prévues pour l'emploi des salariés du secteur public ou des collectivités territoriales. »

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 18 janvier 1991.

FRANÇOIS MITTERRAND

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,
MICHEL Rocard

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,
PIERRE BÉREGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
HENRI NALLET

Le ministre du travail, de l'emploi
et de la formation professionnelle,
JEAN-PIERRE SOISSON

Le ministre délégué au budget,
MICHEL CHARASSE

(1) Travaux préparatoires, loi n° 91-72

Assemblée nationale :

Proposition de loi n° 1067

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1324 ;

Discussion et adoption le 16 mai 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée par l'Assemblée nationale, n° 303 (1989-1990) ;

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 481 (1989-1990) ;

Discussion et adoption le 3 octobre 1990.

Assemblée nationale :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par le Sénat, n° 1603 ;

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1622 ;

Discussion et adoption le 8 octobre 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par l'Assemblée nationale en deuxième lecture, n° 20 (1990-1991) ;

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 41 (1990-1991) ;

Discussion et adoption le 31 octobre 1990.

Assemblée nationale :

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission mixte paritaire, n° 1700 ;

Sénat :

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission mixte paritaire, n° 80 (1990-1991) ;

Assemblée nationale :

Proposition de loi, modifiée par le Sénat en deuxième lecture, n° 1699 ;

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1704 ;

Discussion et adoption le 28 novembre 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par l'Assemblée nationale en nouvelle lecture, n° 112 (1990-1991) ;

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 138 (1990-1991) ;

Discussion et rejet le 12 décembre 1990.

Assemblée nationale :

Proposition de loi, rejetée par le Sénat en nouvelle lecture, n° 1826 ;

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1835 ;

Discussion et adoption le 18 décembre 1990.

Conseil constitutionnel :

Décision n° 90-284 DC du 16 janvier 1991 publiée au Journal officiel du 18 janvier 1991.

LOI n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales (1)

NOR 5P5X9000173L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont délibéré.

L'Assemblée nationale a adopté,

Vu la décision du Conseil constitutionnel n° 90-287 DC en date du 16 janvier 1991 ;

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

✕

TITRE I^{er}

DISPOSITIONS RELATIVES À LA SANTÉ PUBLIQUE

CHAPITRE I^{er}

Dispositions relatives à l'amélioration de la protection de la santé publique

Art. 1^{er}. - L'article L. 10 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 10. - Toute personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. »

« En outre, les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale doivent être immunisées contre la fièvre typhoïde. »

« Un arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé du travail, pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, détermine les catégories d'établissements et organismes concernés. »

« Tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé dont la liste est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé, qui est soumis à l'obligation d'effectuer une part de ses études dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, doit être immunisé contre les maladies visées à l'alinéa premier du présent article. »

« Les établissements ou organismes employeurs ou, pour les élèves et étudiants, les établissements ayant reçu leur inscription, prennent à leur charge les dépenses entraînées par ces vaccinations. »

« Les conditions de l'immunisation prévue au présent article sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et compte tenu, en particulier, des contre-indications médicales. »

Art. 2. - L'article L. 209-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. »

Art. 3. - Les chapitres I^{er} et V du titre I^{er} et le chapitre III du titre II du livre V du code de la santé publique sont ainsi modifiés :

1. - Après l'article L. 513, il est inséré un article L. 513-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 513-1. - Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des produits mentionnés à l'alinéa premier de l'article L. 658-11 doivent être conformes aux bonnes pratiques de laboratoire. »

« Les bonnes pratiques de laboratoire doivent garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés. »

« Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application du présent article. »

TEXTO 2.

"Décret No. 90-872 du 27 de septembre 1990 portant application de la loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique -deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat-; J.O. du 28 septembre 1990".

Decreto No. 90-872 del 27 de septiembre de 1990 sobre la aplicación de la ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 modificada, relativa a la protección de las personas que son sujeto de las investigaciones biomédicas y modificación del código de la sanidad pública (segunda parte: Decretos del Consejo de Estado), Boletín Oficial del 28 de septiembre de 1990.

**MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ,
DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE**

Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : SP5M9001813D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, et du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses livres II bis et V ;

Vu l'ordonnance n° 59-2 du 2 janvier 1959 portant loi organique relative aux lois de finances, et notamment son article 19 ;

Vu la loi n° 67-1176 du 29 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 85-772 du 25 janvier 1985 portant diverses mesures d'ordre social, et notamment son article 44 ;

Vu la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ;

Vu le décret n° 69-104 du 3 février 1969 portant règlement d'administration publique pour l'application des articles 2, 3 et 5 de la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 ;

Vu le décret n° 81-514 du 12 mai 1981 relatif à l'organisation de la protection des secrets et des informations concernant la défense nationale et la sûreté de l'Etat ;

Vu l'avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés en date du 2 juillet 1990 ;

Le Conseil d'Etat (commission spéciale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - Il est créé dans la deuxième partie (partie Réglementaire) du code de la santé publique un livre II bis intitulé :

« LIVRE II bis

**« Protection des personnes qui se prêtent
à des recherches biomédicales »**

Art. 2. - Ce livre est ainsi rédigé :

« TITRE I^{er}

**« Comités consultatifs de protection des personnes
dans la recherche biomédicale**

« Chapitre I^{er}

« Constitution

« Article R. 2001

« Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

« 1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;

« 2. Un médecin généraliste ;

« 3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;

« 4. Une infirmière ou un infirmier au sens des articles L. 473 à L. 477 du code de la santé publique ;

« 5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;

« 6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;

« 7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;

« 8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

« Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

« Article R. 2002

« Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales. La direction régionale peut passer convention avec un établissement hospitalier public aux fins de donner aux comités les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer leur mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

« Article R. 2003

« Le préfet de région établit, pour chacune des catégories énumérées à l'article R. 2001, la liste des personnes susceptibles d'être tirées au sort pour siéger dans un comité déterminé.

« Cette liste comprend au maximum :

« 1. Pour les médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : quarante personnes, dont les trois quarts au moins sont médecins, parmi lesquelles :

« a) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région ;

« b) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant dans la région ;

« c) Dix personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le préfet de région après consultation des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;

« 2. Pour les médecins généralistes :

« a) Quatre médecins présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des médecins après consultation des présidents des conseils départementaux de l'ordre dans la région ;

« b) Trois médecins enseignants ou maîtres de stage présentés par le ou les recteurs d'académie ;

« c) Trois médecins présentés par l'union régionale des associations de formation médicale continue ;

« 3. Pour les pharmaciens, vingt personnes, à savoir :

« a) Quatorze pharmaciens exerçant dans des établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale, présentés par le préfet de région après consultation des principaux établissements de cette nature dans la région ;

« b) Trois pharmaciens titulaires d'officine présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des pharmaciens ;

« c) Trois pharmaciens-assistants d'officine présentés par le président du conseil central de la section D de l'Ordre national des pharmaciens ;

« 4. Pour les infirmières ou infirmiers :

« Dix infirmières ou infirmiers, dont neuf exerçant dans des établissements de soins et un exerçant à titre libéral, présentés par le préfet de région ;

« 5. Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique :

« a) Six personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire présentés par le ou les recteurs d'académie ;

« b) Quatre personnes présentées par le préfet de région après consultation des représentants des principaux courants de pensée ;

« 6. Pour les personnes qualifiées dans le domaine social :

« a) Deux personnes présentées par l'union régionale des organisations de consommateurs ;

« b) Deux personnes présentées par l'union régionale des associations familiales ;

« c) Deux personnes présentées par le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, par le préfet de région après consultation des principales organisations de personnes âgées dans la région ;

« d) Deux personnes présentées par le préfet de région après consultation des principales organisations de malades ou de personnes handicapées présentes dans la région ;

« e) Deux assistantes ou assistants de service social présentés par le préfet de région ;

« 7. Pour les personnes autorisées à faire usage du titre de psychologue :

« Dix personnes présentées par le préfet de région ;

« 8. Pour les personnes qualifiées en matière juridique :

« a) Deux magistrats présentés par le premier président de la cour d'appel dans le ressort de laquelle siège le comité ;

« b) Deux magistrats présentés par le président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« c) Trois avocats présentés par le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« d) Deux personnes enseignant le droit, présentées par le ou les présidents de la ou des universités de la région.

« Article R. 2004

« Le préfet de région fait procéder, dans chaque catégorie, au tirage au sort du nombre de membres titulaires prévu à l'article R. 2001 puis, dans les mêmes conditions, d'un nombre égal de membres suppléants.

« Ce tirage au sort est public et fait l'objet d'une publicité préalable.

« Nul ne peut faire l'objet d'un tirage au sort s'il est déjà membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

« Il ne peut être procédé au tirage au sort d'une catégorie de membres si le nombre de personnes pouvant être tirées au sort n'est pas au moins le double du nombre des membres titulaires et suppléants prévu à l'article R. 2001 pour cette catégorie.

« Article R. 2005

« Les personnes tirées au sort sont nommées par le préfet de région. Ces nominations sont publiées au *Journal officiel* de la République française.

« Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R. 2006 est de trois ans.

« Article R. 2006

« Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

« Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R. 2001. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

« Article R. 2007

« En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par le premier suppléant ayant été tiré au sort dans la même catégorie.

« Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années du mandat doit être pourvu par tirage au sort dans les conditions prévues aux articles R. 2003 et R. 2004. Les mandats des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

« Article R. 2008

« Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

« Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

« Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

« Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

« Chapitre II

« Organisation et agrément

« Article R. 2009

« L'organisation des comités est définie par des statuts conformes à des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

« Article R. 2010

« Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

« 1. Les statuts du comité ;

« 2. L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel ;

« 3. L'identité et la qualité des membres du comité.

« Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au *Journal officiel* de la République française.

« Article R. 2011

« Toute modification concernant les documents ou informations mentionnés à l'article R. 2010 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

« Chapitre III

« Financement et fonctionnement

« Article R. 2012

« Le produit du droit fixe mentionné à l'article L. 209-11 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère chargé de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2013

« Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

« Les rapporteurs mentionnés à l'article R. 2017 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2014

« Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R. 2001, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

« Article R. 2015

« Les délibérations du comité ne sont valables que si six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001 et au moins un appartenant aux autres catégories.

« Article R. 2016

« Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

« Article R. 2017

« Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

« Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

« En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

« Article R. 2018

« Le comité fait connaître par écrit à l'investigateur son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la date d'arrivée d'un dossier comprenant toutes les pièces requises en application des articles R. 2029 et R. 2030.

« Si le dossier déposé ne lui permet pas de se prononcer, le comité adresse à l'investigateur dans le délai précité une demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications substantielles. Il dispose alors, pour rendre son avis, d'un délai supplémentaire de trente jours.

« Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

« Article R. 2019

« Les modalités de fonctionnement du comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

« Article R. 2020

« Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

« TITRE II

« Autorisation des lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2021

« Les lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct doivent comporter en tant que de besoin :

« 1. Des locaux d'une superficie, d'une distribution et d'un aménagement compatibles avec un bon déroulement des activités de recherche prévues, et consacrés à la recherche pendant toute la durée de ces activités ;

« 2. Des moyens en équipements et en personnels permettant d'assurer une surveillance clinique constante et des soins d'urgence, ainsi que la possibilité d'effectuer, si nécessaire, un transfert immédiat dans un service de soins approprié ;

« 3. Un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;

« 4. Une organisation permettant :

« a) De recueillir et de conserver des échantillons biologiques ;

« b) D'entreposer les médicaments, produits, substances, objets ou matériels sur lesquels portent les recherches, sans préjudice de l'application des dispositions de l'article L. 577 *ter* du code de la santé publique ;

« c) D'assurer la maintenance des objets et matériels expérimentés ;

« d) D'archiver et de protéger les données et informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent ;

« e) En cas de préparation d'aliments, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet.

« Dans le cas de recherches pratiquées sous forme ambulatoire, des dispositions doivent être prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

« Article R. 2022

« Les modalités d'utilisation, de vérification et d'entretien des équipements ainsi que d'entretien des locaux sont précisées dans un document.

« Article R. 2023

« La demande d'autorisation est adressée au préfet de région par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elle doit comporter les éléments suivants :

« 1. Les nom, qualités et fonctions du demandeur ;

« 2. Le nom, l'adresse et la localisation du lieu de recherches ;

« 3. La nature des recherches envisagées ;

« 4. La description précise des éléments mentionnés à l'article R. 2021 ;

« 5. La localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence.

« Article R. 2024

« Lorsque le lieu de recherches relève d'une personne morale, publique ou privée, la demande, pour être recevable, doit être visée par une personne habilitée à engager celle-ci.

« Article R. 2025

« L'autorisation susmentionnée est délivrée par le ministre chargé de la santé après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

« Article R. 2026

« Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration.

« Les déclarations de modifications sont adressées au préfet de région dans la forme prévue à l'article R. 2023, accompagnées des justifications appropriées.

« Article R. 2027

« L'autorisation peut être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature

des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

« En cas d'urgence, le ministre peut sans formalité préalable suspendre l'autorisation.

« Article R. 2028

« Par dérogation aux dispositions des articles R. 2023, R. 2025, R. 2026 et R. 2027, lorsque le lieu de recherches relève du ministre de la défense, la demande d'autorisation ou la déclaration de modifications est adressée par celui-ci au ministre chargé de la santé, par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense. L'autorisation est délivrée ou retirée par le ministre chargé de la santé.

« TITRE III

« Informations communiquées par l'investigateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

« Article R. 2029

« Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communautaire au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

« 1. Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

« a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;

« b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;

« d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en œuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;

« g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;

« h) La nature des informations communiquées aux investigateurs.

« 2. Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :

« a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« b) Les informations qui seront données en application de l'article L. 209-9, et notamment :

« 1° L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;

« 3° Le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

« c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

« 3. En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

« a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;

« b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

« c) La durée de la période d'exclusion.

« Article R. 2030

« Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité doit faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

« Article R. 2031

« Les demandes d'avis mentionnées aux articles R. 2029 et R. 2030 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

« TITRE IV

« Informations communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé dans sa lettre d'intention

« Article R. 2032

« Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé en lui faisant connaître :

« 1. Son identité ;

« 2. Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« 3. L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« 4. L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;

« 5. Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« 6. S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;

« 7. Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12 ;

« 9. La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;

« 10. La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

« Article R. 2033

« Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L. 658-11 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. La phase d'expérimentation clinique ;

« 2. Le type d'essai ;

« 3. S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;

« 4. La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;

« 5. La durée du traitement ;

« 6. Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;

« 7. Pour le médicament ou produit étudié :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française ;

« d) La présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;

« e) L'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;

« f) Le lieu de fabrication du médicament ou produit.

« 8. Pour un médicament ou produit de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son lieu de fabrication ;

« 9. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Son lieu de fabrication.

« Article R. 2034

« Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. Les résultats des essais réalisés *in vitro* et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;

« 2. Un résumé du protocole de la recherche ;

« 3. Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes Françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;

« 4. Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

« Article R. 2035

« Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentale.

« Article R. 2036

« La lettre d'intention est adressée au ministre chargé de la santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception.

« S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministre de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

« Article R. 2037

« Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus doit faire l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre dans la forme prévue à l'article R. 2036.

« TITRE V

« Dispositions financières

« Article R. 2038

« Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

« Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

« Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

« Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

« TITRE VI

« Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2039

« Il est créé un fichier automatisé, dénommé "Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct". Ce fichier est géré par le ministre chargé de la santé.

« Les informations contenues dans le fichier ont pour objet d'assurer le respect des dispositions des articles L. 209-15 et L. 209-17 relatives :

« a) A l'interdiction de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;

« b) A la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ;

« c) Au montant total des indemnités perçues par cette personne.

« Article R. 2040

« Le fichier est alimenté, consulté et mis à jour par les investigateurs des recherches. Son accès est subordonné à l'utilisation de codes d'accès confidentiels attribués aux titulaires d'au-

torisation de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct et aux investigateurs exerçant dans ces lieux. Ces codes sont changés au moins une fois par an et ne peuvent être réattribués.

« Article R. 2041

« Le fichier comporte, sur chaque personne, ci-après dénommée "volontaire", qui se prête ou s'est prêtée, dans les douze mois écoulés, à une recherche sans bénéfice individuel direct, les données suivantes :

« a) L'identification du ou des lieux de recherches ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire ;

« c) Les deux premières lettres de son premier prénom ;

« d) Sa date de naissance ;

« e) Les dates de début et de fin de sa participation à la recherche ;

« f) La date d'expiration de la période d'exclusion en cours, ou de la dernière période écoulée, fixée en application du deuxième alinéa de l'article L. 209-17 ;

« g) S'il y a lieu, le montant total des indemnités que le volontaire a pu percevoir au cours des douze derniers mois, ou qu'il doit percevoir, en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2042

« Avant de recruter un volontaire pour une recherche, l'investigateur s'assure, en consultant le fichier :

« a) Que cette personne ne sera pas empêchée de participer à ladite recherche par une éventuelle participation ou période d'exclusion concomitante ;

« b) Que la somme de l'indemnité éventuellement due et de celles que l'intéressé a déjà pu percevoir au cours des douze mois précédents n'excède pas le maximum annuel fixé par le ministre chargé de la santé en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2043

« Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.

« Article R. 2044

« Lorsqu'il recrute un volontaire pour une recherche, l'investigateur enregistre dans le fichier :

« a) Son code d'accès ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire, les deux premières lettres de son premier prénom et sa date de naissance ;

« c) Les dates de début et de fin de participation de l'intéressé à la recherche ;

« d) La date d'expiration de la période d'exclusion prévue ;

« e) Le montant de l'indemnité éventuellement due.

« Article R. 2045

« Les données relatives aux volontaires sont détruites à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

« Article R. 2046

« Les volontaires sont informés par l'investigateur de l'existence du fichier et des données qui y sont contenues. Cette information est rappelée dans le résumé écrit remis aux intéressés en application du quatrième alinéa de l'article L. 209-9.

« Les volontaires peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé l'exactitude des données les concernant présentes dans le fichier. Ils peuvent également vérifier la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045. »

Art. 3. - La section II (Spécialités pharmaceutiques) du chapitre II du titre II du livre V (partie Réglementaire) du code de la santé publique est modifiée ainsi qu'il suit :

I. - L'article R. 5117 est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Article R. 5117

« On entend par expérimentation des médicaments, au sens du 6 de l'article L. 605, toutes recherches, essais, ou expérimentations, ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé :

« 1^o En vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ;

« 2^o Après la délivrance de cette autorisation.

« Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires du livre II bis du présent code, ces essais sont réalisés dans les conditions fixées au présent paragraphe. »

II. - Le second alinéa de l'article R. 5118 est ainsi rédigé :

« Les essais doivent être réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par arrêtés du ministre chargé de la santé. »

III. - Après l'article R. 5119, il est inséré un article R. 5119-1 ainsi rédigé :

« Article R. 5119-1

« Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques sont dénommées expérimentateurs.

« Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques sont dénommés investigateurs.

« Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience mentionnées à l'article R. 5119. »

IV. - Les articles R. 5120 à R. 5127 sont abrogés et remplacés par les dispositions suivantes :

« Article R. 5120

« Sous réserve des dispositions de l'article L. 209-12 du présent code et de celles prises pour leur application, les expérimentateurs, les investigateurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

« Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au ministre chargé de la santé et aux médecins et pharmaciens inspecteurs mentionnés à l'article L. 209-13.

« Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'expérimentateur ou de l'investigateur et du promoteur.

« Article R. 5121

« Le promoteur communique aux expérimentateurs des essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. L'identification du médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse.

« Article R. 5122

« Le promoteur communique aux investigateurs d'essais cliniques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. Pour le médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption ;

« 3. Pour un médicament de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption.

« 4. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Sa composition ;

« c) Son ou ses numéros de lot ;

« d) Sa date de péremption.

« 5. Les informations qui seront données, en application de l'article L. 209-9, aux personnes sollicitées de se prêter à l'essai et les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« 6. Une copie de l'attestation d'assurance ;

« 7. Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L. 209-17 ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12, si l'investigateur n'en dispose pas déjà ;

« 9. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« 10. Le protocole de l'essai clinique ;

« 11. Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ;

« 12. L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

« Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

« Article R. 5123

« Les médicaments ou produits soumis à l'essai et les éventuels médicaments de référence ou produits de référence ou placebos doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.

« L'étiquetage de ces médicaments ou produits comporte :

« 1. Le nom du promoteur et son adresse ;

« 2. La référence de l'essai en cours ;

« 3. La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption ;

« 4. Les indications nécessaires à leur bonne conservation ;

« 5. L'inscription suivante : " Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R. 5123 du code de la santé publique) ".

« Article R. 5124

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement public ou privé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :

« 1. Le titre de l'essai ;

« 2. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;

« 3. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;

« 4. Les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour l'application des dispositions de l'article R. 2038.

« Article R. 5124-1

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement, public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement, pour information :

- « 1. Le titre et l'objectif de l'essai ;
- « 2. a) Pour un médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
- « b) Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
- « c) Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122 ;
- « 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
- « 4. Les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés ;
- « 5. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- « 6. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.

« Article R. 5125

« Le directeur et le pharmacien mentionnés aux articles R. 5124 et R. 5124-1 sont soumis aux obligations définies à l'article R. 5120.

« Article R. 5126

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140, et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- « 1. Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
- « 2. Il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
- « 3. Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;
- « 4. Une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;
- « 5. Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

« L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an.

« Article R. 5127

« Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai. Ce rapport doit être daté et signé et rappeler :

- « 1. L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expérience et fonctions ;
- « 2. Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
- « 3. Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
- « 4. Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
- « 5. Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122. »

Art. 4. - Le début du premier alinéa de l'article R. 5140 du code de la santé publique est modifié comme suit :

« Les décisions mentionnées aux articles R. 5126, R. 5135... »
(Le reste sans changement.)

Art. 5. - Il est ajouté au livre V du code de la santé publique (partie Réglementaire) l'article R. 5266-16 suivant :

« Article R. 5266-16

« Les essais auxquels il est procédé en vue de l'autorisation prévue à l'article L. 658-11 ou après la délivrance de cette autorisation sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127. »

Art. 6. - L'article 2 du décret n° 69-104 du 3 février 1969 susvisé est complété par les dispositions suivantes :

« Les essais, réalisés avant ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127 du code de la santé publique. »

Art. 7. - Par dérogation transitoire aux dispositions du titre II du livre II bis (partie Réglementaire) du code de la santé publique et sous réserve qu'ils aient fait l'objet du dépôt d'un dossier complet de demande d'autorisation dans les trois mois suivant la date de publication du présent décret, les lieux de recherches sans bénéfice individuel direct en activité à cette date pourront continuer de fonctionner jusqu'à ce que le ministre chargé de la santé se soit prononcé sur leur demande.

Les mêmes dérogations s'appliquent pour l'autorisation des lieux de recherches mentionnés à l'article R. 2028.

Art. 8. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de la défense, le ministre de l'intérieur, le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, le ministre de la recherche et de la technologie et le ministre délégué auprès du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé du budget, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 27 septembre 1990.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

Le ministre de la solidarité, de la santé
et de la protection sociale,
CLAUDE ÉVIN

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,
PIERRE BÉRÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PIERRE ARPAILLANGE

Le ministre de la défense,
JEAN-PIERRE CHEVÈNEMENT

Le ministre de l'intérieur,
PIERRE JOXE

Le ministre de la recherche et de la technologie,
HUBERT CURIEN

Le ministre délégué auprès du ministre d'Etat,
ministre de l'économie, des finances et du budget,
chargé du budget,
MICHEL CHARASSE

()

TEXTO 3.

"Décret 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L. 209-7 du code de la santé publique, Ministère de L'économie, des Finances et du Budget, -J. O. 16 mai 1991".

Decreto 91-440 de 14 de mayo 1991 donde se definen las condiciones del seguro que los promotores de las investigaciones biomédicas deben suscribir según el artículo L. 209-7 del código de la salud pública, Ministerio de Economía, Finanzas y Presupuestos, Boletín Oficial de 16 de mayo de 1991.

Décret n° 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L. 209-7 du code de la santé publique

NOR ECOTRI20000

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, du garde des sceaux, ministre de la justice, et du ministre des affaires sociales et de la solidarité,

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 209-7 ;

Vu le code des assurances ;

Vu la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée notamment par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990, portant diverses dispositions relatives à la sécurité sociale et à la santé, en particulier son article 6 ;

Vu l'avis du Conseil national des assurances (commission de la réglementation) du 5 décembre 1990,

Le Conseil d'Etat (section des finances) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. - Le livre II bis du code de la santé publique (partie Réglementaire) est complété par un titre VII ainsi rédigé :

« TITRE VII

« Assurance des promoteurs de recherches biomédicales

« Art. R. 2047. - Les contrats d'assurance garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 209-7 du code de la santé publique, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies ci-dessous, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes.

« Art. R. 2048. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent prévoir de clauses excluant de la garantie les dommages subis par les victimes que dans les cas suivants :

« 1° Les recherches biomédicales n'ont pas lieu dans les conditions prévues au premier tiret de l'article L. 209-3 du code de la santé publique ;

« 2° Le consentement des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale n'est pas recueilli dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ;

« 3° La recherche est réalisée sans que l'avis du comité consultatif prévu à l'article L. 209-12 ait été obtenu ;

« 4° Les prescriptions du quatrième alinéa de l'article L. 209-12 ne sont pas respectées ;

« 5° Les dispositions de l'article L. 209-13 ne sont pas respectées ;

« 6° La recherche a lieu en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par le ministre en application du dernier alinéa de l'article L. 209-12.

« Art. R. 2049. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

« 1° 5 millions de francs par victime ;

« 2° 30 millions de francs par protocole de recherche ;

« 3° 50 millions de francs pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

« Art. R. 2050. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 peuvent prévoir une franchise par victime.

« Art. R. 2051. - L'assureur ne peut pas opposer à la victime :

« 1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ou avait été retiré ;

« 2° La franchise prévue à l'article R. 2050 ;

« 3° La réduction proportionnelle de l'indemnité (prévues à l'article L. 113-9 du code des assurances) ;

« 4° La déchéance du contrat.

« Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime et payées au lieu et place de l'assuré.

« Art. R. 2052. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 prévoient que, quelle que soit la date de résiliation, l'assureur prend en charge les réclamations adressées à l'assuré par les victimes pendant la durée de la recherche biomédicale entreprise et jusqu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant la fin de cette recherche.

« Art. R. 2053. - La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 2047 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

« Ces documents doivent nécessairement comporter les mentions suivantes :

« 1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;

« 2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;

« 3° Le numéro du contrat d'assurance ;

« 4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;

« 5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance. »

Art. 2. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre des affaires sociales et de la solidarité et le ministre délégué à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 mai 1991.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

*Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget.*

PIERRE BERÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice.
HENRI NALLET

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité.

CLAUDE ÉVIN

Le ministre délégué à la santé.
BRUNO DURIEUX

TEXTO 4.

"Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales -J. O. 12 mai 1991".

Resolución del 7 de mayo de 1991 que fija las formas de percepción de tasas que han de satisfacer los promotores de investigaciones biomédicas, Boletín Oficial 12 de mayo de 1991.

SANTÉ

Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales

NOR : SANM9101057A

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité, le ministre délégué au budget et le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II bis du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-11 et R. 2012 ;

Vu l'arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - Le titre de paiement du droit fixe mentionné à l'article L. 209-11 du code de la santé publique est établi à l'ordre du Trésor public. Le promoteur de la recherche l'adresse à la régie de recettes de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la région où siège le comité consultatif de protection des personnes consulté. Il mentionne dans son envoi le titre de la recherche et le nom du comité. Sur sa demande, la régie lui délivre quittance de ce paiement.

Art. 2. - Sous réserve des dispositions de l'article 2 de l'arrêté du 27 décembre 1990 susvisé, le projet soumis au comité est accompagné soit de la quittance du paiement, soit d'une déclaration du promoteur par laquelle celui-ci atteste qu'il verse le droit fixe à la régie de recettes compétente et en indique le montant.

Art. 3. - Le comité informe ladite régie de chaque dépôt de projet soumis au droit fixe et non accompagné d'une quittance et lui transmet copie de la déclaration mentionnée à l'article 2.

Art. 4. - Le directeur de l'administration générale, du personnel et du budget au ministère des affaires sociales et de la solidarité et le directeur de la comptabilité publique au ministère de l'économie, des finances et du budget sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 7 mai 1991.

Le ministre délégué à la santé,
BRUNO DURIEUX

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité,
CLAUDE ÉVIN

Le ministre délégué au budget,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur de la comptabilité publique,
R. BARBERYE

TEXTO 5.

"Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région, Ministère des Affairs Sociales et de la Santé, J.O. du 3 octobre 1990".

Resolución del 28 de septiembre 1990 determinando el número de los Comités consultivos de protección de las personas que participan en la investigación biomédica de cada región, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 3 de octubre de 1990.

Classification	N° du texte
SP 2 24	1526

■ *Journal officiel* du 3 octobre 1990

Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région

NOR : SPSM9002021A

Par arrêté du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale en date du 28 septembre 1990, le nombre maximal de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale est fixé, pour chaque région, comme suit :

Alsace.....	2	Midi-Pyrénées.....	2
Aquitaine.....	3	Nord - Pas-de-Calais.....	3
Auvergne.....	1	Basse-Normandie.....	1
Bourgogne.....	1	Haute-Normandie.....	1
Bretagne.....	2	Pays de la Loire.....	2
Centre.....	2	Picardie.....	1
Champagne-Ardenne.....	1	Poitou-Charentes.....	1
Corse.....	1	Provence-Alpes-Côte d'Azur.....	5
Franche-Comté.....	1	Rhône-Alpes.....	7
Ile-de-France.....	40	Guadeloupe.....	1
Languedoc-Roussillon.....	3	Guyane.....	1
Limousin.....	1	Martinique.....	1
Lorraine.....	2	Réunion.....	1

TEXTO 6.

"Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 26 de diciembre 1990 relativa a la cantidad máxima de indemnización que una persona puede recibir durante un mismo año por su participación en investigaciones biomédicas sin beneficio propio, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 9 de enero de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	38

■ *Journal officiel* du 9 janvier 1991

Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

NOR : SANM9002801A

Le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II *bis* du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-15, L. 209-17 et R. 2039 à R. 2046,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une période de douze mois consécutifs pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct est limité à un maximum de 20 000 F.

Art. 2. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 décembre 1990.

BRUNO DURIEUX

TEXTO 7.

"Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 27 de diciembre 1990 realativa al importe de la tasa fijada para los promotores de investigaciones biomédicas, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial de 9 de enero de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	41

■ *Journal officiel* du 9 janvier 1991

**Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe
versé par les promoteurs de recherches biomédicales**

NOR : SANM90022000A

Le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II bis du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-11 et R. 2012,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales pour chacun des projets soumis à un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale est fixé à 9 500 F.

Il est réduit à 900 F pour les projets dont le promoteur est une personne physique ou un établissement ou organisme de soins, de formation ou de recherche sans but lucratif.

Art. 2. - Les demandes d'avis complémentaires prévues à l'article R. 2030 du code de la santé publique ne donnent pas lieu au versement du droit susmentionné.

Art. 3. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 27 décembre 1990.

BRUNO DURIEUX

TEXTO 8.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, -J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero 1991 relativo al formulario de declaración de intención para el ensayo de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	636

Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé

NOR : SANM9100414A

(Mentionné au *Journal officiel* du 6 mars 1991)

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 209-12, L. 658-11, R. 2032, R. 2033, R. 2036 et R. 2037,

Arrête :

Art. 1^{er}. - La déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament, d'un produit défini à l'article L. 658-11 du code de la santé publique ou d'un produit ou objet contraceptif, prévue à l'article L. 209-12 du même code, doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe 1 au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0038.

Art. 2. - La déclaration d'intention complémentaire prévue à l'article R. 2037 du code de la santé publique doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe 2 au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0039.

Art. 3. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 février 1991.

Pour le ministre et par délégation :
Le chef de service,
J.-L. KEENE

DECLARATION D'INTENTION
POUR L'ESSAI D'UN MEDICAMENT
OU D'UN PRODUIT ASSIMILE*****

(Article L. 209-12, 4ème alinéa et
articles R. 2032, R. 2033, R. 2036, R. 2037 du code de la santé publique)

Date de déclaration : _ _ / _ _ / _ _

1. Promoteur (nom ou dénomination et adresse):

~~Enregistrement par l'Administration~~

numéro

--	--	--	--	--	--

date : _ _ / _ _ / _ _

cachet

2. Titre de l'essai :

3. Objectif :

4. Recherche avec bénéfice individuel direct : oui ☐ non ☐

5. Phase d'expérimentation clinique (I, IIa, IIb, III, IV) :

6. Essai :

contrôlé ☐ multicentrique ☐ international ☐

randomisé ☐ simple insu ☐ double insu ☐

croisé ☐ groupes parallèles ☐ ouvert ☐

autre, à préciser :

7. Date prévue pour le début de la recherche : _ _ / _ _ / _ _

8. Durée prévue :

** pour chaque rubrique non remplie, préciser : néant

*** produit assimilé : produit défini à l'article L.658-11 ou produit ou objet contraceptif.

MEDICAMENT OU PRODUIT ETUDIE

(Si l'essai porte sur plusieurs médicaments ou produits.
utiliser une page pour chacun d'entre eux).

9. Dénomination spéciale :

10. Nom de code :

11. Dénomination scientifique et D.C.I. du(des) principe(s) actif(s) :

12. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

13. Composition qualitative et quantitative (en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

14. Principe actif nouveau : oui ☐ non ☐

15. Classes (classification D.Ph.M. - base de données LIBRA) :

15/1 clinique :

15/2 pharmacologique :

15/3 chimique :

16. Posologie :

17. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

18. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

19. A.M.M. : - FRANCE oui ☐ non ☐ refus ☐ suspension ☐ retrait ☐

- ETRANGER (citer les principaux pays) :

MEDICAMENT OU PRODUIT DE REFERENCE

20. Dénomination spéciale :

21. Dénomination scientifique et D.C.I. du(des) principe(s) actif(s) :

22. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

23. Composition qualitative et quantitative en principes actifs(en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

24. Posologie :

25. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

26. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

PLACEBO

27. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

28. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

29. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

INVESTIGATEURS

(S'il y a plusieurs investigateurs, indiquer en premier l'investigateur coordonnateur.
Si nécessaire, éditer des pages supplémentaires)

30. Nom, Prénom	31. Qualité	32. Lieu de réalisation. Si recherche sans bénéfice individuel direct, référence de l'autorisation du lieu

33. Nombre prévu de personnes :

34. Indication thérapeutique :

35. Principaux critères d'inclusion :

36. Durée du traitement ou de la participation par personne :

COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES
(joindre avis et autres délibérations éventuelles en un exemplaire)

37. Comité (nom et adresse) :

38. Avis favorable ☐

39. Date de l'avis : __ / __ / __

Avis défavorable ☐

ASSURANCE

40. Entreprise d'assurance (nom ou dénomination) :

41. Numéro du contrat souscrit :

Adresser 3 exemplaires de la présente
déclaration (accompagnés
d'une enveloppe format 23 x 32
portant nom et adresse du promoteur)
par envoi recommandé avec demande
d'avis de réception au :
MINISTERE CHARGE DE LA SANTE
Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM)
Bureau PH.8
1, Place de Pontenoy
75350 PARIS CEDEX 07 SP

Après enregistrement par la DPHM,
un exemplaire sera renvoyé au promoteur.

[Signature du promoteur ou de son
représentant (nom et qualité)]

DECLARATION D'INTENTION COMPLEMENTAIRE
POUR L'ESSAI D'UN MEDICAMENT
OU D'UN PRODUIT ASSIMILE**

(article R. 2037 du code de la santé publique)

Date de déclaration : __ / __ / __ /

1. Promoteur (nom ou dénomination et adresse) :

A remplir par l'Administration

date : __ / __ / __

cachet

2. Titre de l'essai :

Numéro d'enregistrement de la déclaration d'intention :
(attribué par l'Administration)

--	--	--	--	--	--

Déclaration complémentaire n° (1,2,3...) :

Numéros des rubriques modifiées :
(éditer les pages de la déclaration comportant des modifications)

Adresser 3 exemplaires de la présente
déclaration complémentaire (accompagnés
d'une enveloppe format 23 x 32
portant nom et adresse du promoteur)
par envoi recommandé avec demande
d'avis de réception au :
MINISTERE CHARGE DE LA SANTE
Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM)
Bureau PM.8
1, Place de Pontenoy
75350 PARIS 07 SP

Après enregistrement par la DPHM,
un exemplaire sera renvoyé au promoteur.

[signature du promoteur ou de son
représentant (nom et qualité)]

** produit assimilé : produit défini à l'article L.658-11 ou produit ou objet
contraceptif.

TEXTO 9.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero de 1991 relativo al formulario de declaración de un efecto grave susceptible de ocurrir en una investigación biomédica de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo 1991.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SOLIDARITÉ - TEXTES OFFICIELS

Classification	N° du texte
SP 2 21	536

Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé

NOR: SANM9100416A

(Mentionné au *Journal officiel* du 6 mars 1991)

Le ministre délégué à la santé,
Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 209-12 et L. 658-11,

Arrête :

Art. 1^{er}. - La déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche sur un médicament, un produit défini à l'article L. 658-11 du code de la santé publique ou un produit ou objet contraceptif, prévue à l'article L. 209-12 du même code, doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0040.

Art. 2. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 février 1991.

Pour le ministre et par délégation :
Le chef de service,
J.-L. KEENE

TEXTO 10.

"Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, B.O. No. 87-32 bis; Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, Ministère Chargé de la Santé et de la Famille, Direction de la pharmacie et du médicament".

Buenas Prácticas Clínicas, recomendaciones a los promotores y a los investigadores de ensayos clínicos de medicamentos, Boletín Oficial No. 87-32 bis; Ministerio de Asuntos Sociales y del Trabajo, Ministerio de la Salud y de la Familia, Dirección de Farmacia y Medicamentos.

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Avis aux promoteurs et aux investigateurs
pour les essais cliniques des médicaments

TEXTE OFFICIEL ET TRADUCTION ANGLAISE

1987

En vente à :
Direction des Journaux officiels -
28, rue Devalx, 75727 Paris Cedex 16.

Bulletin officiel
N° 87-32 bis
Prix : 45 F
ISSN 0759-4778

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'EMPLOI

MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
ET DE LA FAMILLE

*Direction de la pharmacie
et du médicament*

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Avis aux promoteurs et aux investigateurs
pour les essais cliniques des médicaments

(Non paru au *Journal officiel*)

1987

Texte officiel en langue française, page 1

Traduction anglaise, page 25

SOMMAIRE

PRÉAMBULE

	<i>Pages</i>
1. Définitions de termes	5
2. Responsabilités du promoteur	9
2.1. Choix de l'investigateur	9
2.2. Choix du moniteur	9
2.3. Relations promoteur - investigateur	9
2.3.1. Visites initiales	9
2.3.2. Visites périodiques	10
2.4. Consultation d'un « comité d'éthique »	10
2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables	10
2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés	10
2.7. Archivage	11
2.8. Obligations réglementaires	11
2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service	11
3. Responsabilités de l'investigateur	13
3.1. Avant le début de l'essai	13
3.1.1. Qualification	13
3.1.2. Connaissance des produits étudiés	13
3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes	13
3.1.4. Disponibilité	13
3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements	13
3.1.6. Recrutement des sujets	13
3.1.7. Consentement des sujets	14
3.1.8. Avis d'un « comité d'éthique »	14
3.1.9. Acceptation du contrat	14
3.1.10. Engagement de l'investigateur	14
3.1.11. Constitution de l'équipe	14

Ce fascicule est en vente
à la Direction des Journaux officiels,
26, rue Desaix, 75015 Paris

	Pages
3.2. Pendant l'essai	14
3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes	14
3.2.2. Recueil des données	15
3.2.3. Gestion des produits étudiés	15
3.2.4. Evénements critiques	15
3.2.5. Disponibilité	15
3.3. Après l'essai	15
4. Aspects spécifiques de certains essais	17
4.1. Essai multicentrique	17
4.2. Essai en cabinet médical	17
4.3. Essai sans objectif thérapeutique	18
5. Responsabilités du « comité d'éthique »	19
5.1. Consultation du « comité d'éthique »	19
5.2. Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur	19
6. Contrôle de la qualité	21
6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur	21
6.2. Vérification de la qualité par le promoteur	21
6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle	21

PRÉAMBULE

Les Bonnes Pratiques Cliniques (B.P.C.) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.

Ce sont des recommandations de nature évolutive. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude.

1. DÉFINITIONS DE TERMES

1.1. Système d'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est obtenue par la « mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise » (*).

Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de la qualité.

1.2. Contrôle de la qualité

Tout contrôle est une « vérification de la conformité à des données préétablies, suivie d'un jugement » (*).

La vérification de la conformité d'un essai clinique aux B.P.C. est appelée contrôle de la qualité.

1.3. Promoteur

Le promoteur est un individu ou un organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique.

1.4. Investigateur

L'investigateur est le responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur, et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport.

1.5. Moniteur

Le moniteur est une personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur et rend compte de son activité au promoteur.

1.6. Lieu de l'expérimentation

Le lieu de l'expérimentation est un établissement de soins public ou privé, un cabinet médical, ou un centre disposant de l'équipement nécessaire à la réalisation d'essais cliniques, compatible avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité.

1.7. Prérequis

Les prérequis sont constitués par les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre de l'essai : données analytiques et galéniques, toxicologiques, pharmacocinetiques, pharmacologiques et cliniques antérieures.

Ils peuvent être présentés sous forme d'un document de synthèse confidentiel, appelé par exemple brochure d'investigation. L'investigateur a toujours la possibilité, outre ce document, d'accéder à l'intégralité des données disponibles.

Ces éléments d'information sont actualisés au fur et à mesure de la progression des travaux.

(*) Association Française de Normalisation (AFNOR).

1.8. Protocole

Document qui définit l'objectif, les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

1.9. Cahier d'observation (annexe au protocole)

Document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

Les informations peuvent être recueillies par tout moyen en garantissant l'édition et la conservation, et permettant le contrôle de qualité.

1.10. Documents de levée d'anonymat (annexe au protocole)

Pour les essais réalisés en double insu, une procédure de levée d'anonymat doit être prévue afin de connaître, dans certains cas d'urgence, la nature du traitement attribué à l'un des sujets. Les documents de levée d'anonymat sont conservés dans des enveloppes opaques scellées ou par tout autre moyen approprié permettant de préserver le secret. Ces documents doivent être restitués au promoteur en fin d'expérimentation.

1.11. Procédures opératoires (annexe au protocole)

Instructions écrites décrivant les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les mesures à appliquer, non détaillées dans le protocole.

1.12. Dossier du malade

Un dossier spécifique (par exemple dossier hospitalier, fiche de consultation...) doit exister pour chaque sujet inclus dans l'essai. Il permet notamment, dans le respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document, de vérifier l'authenticité des informations figurant dans le cahier d'observation et au besoin de les compléter ou de les corriger.

1.13. Produits étudiés

Il s'agit de tout produit étudié dans le cadre d'un essai. Dans les essais comparatifs, le produit pour lequel l'essai est entrepris est comparé à un ou des produits de référence ou à un placebo.

1.14. Lot

Quantité définie d'un produit, obtenue au cours d'un cycle donné de fabrication : la qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

1.15. Contrat entre promoteur et investigateur

Ce contrat définit les relations entre le promoteur et l'investigateur ; il comporte :

- des dispositions générales : répartition précise des tâches entre les deux parties, durée prévue pour la réalisation de l'essai, conditions de publication des travaux et dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité ;
- éventuellement des dispositions autres, notamment financières, qui sortent du cadre des B.P.C.

N.B. - La réalisation d'un essai peut également donner lieu à la conclusion d'autres contrats entre le promoteur et l'établissement de soins, entre le promoteur et d'autres prestataires impliqués dans la mise en œuvre et le suivi de l'essai.

2. RESPONSABILITÉS DU PROMOTEUR

2.1. Choix de l'investigateur

Le promoteur choisit le (ou les) investigateur(s) chargé(s) de la réalisation de l'essai.

2.2. Choix du moniteur

Le promoteur choisit et mandate le (ou les) moniteur(s) chargé(s) d'assurer le suivi de l'essai.

2.3. Relations promoteur - investigateur

Elles s'effectuent par l'intermédiaire du moniteur.

2.3.1. Visites initiales

Préalablement à la mise en place de l'essai, le moniteur rend visite à l'investigateur choisi et, à cette occasion,

- s'assure de :
 - la qualification de l'investigateur ;
 - des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai demandé en terme de :
 - disponibilité ;
 - recrutement des sujets ;
 - plateau technique et environnement ;
 - la compatibilité de l'essai proposé avec les autres projets de recherche de l'investigateur sur les mêmes types de sujets ;
- remet les prérequis à l'investigateur ;
- reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à cette étude avec noms et fonctions dans l'essai ;
- communique à chaque investigateur le nom des autres investigateurs qui effectuent des essais sur le même médicament ;
- informe l'investigateur des procédures prévues en cas d'événements critiques et des possibilités de joindre en urgence la (ou les) personne(s) compétente(s) désignée(s) par le promoteur ;
- procède à la discussion détaillée du protocole et de ses annexes avant acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur ;
- recueille toutes les normes et méthodes des examens qui seront pratiqués durant l'essai ;
- vérifie les conditions de stockage des produits étudiés ;
- vérifie l'acceptation écrite des dispositions du contrat par les deux parties ;
- s'assure de l'engagement écrit du promoteur et de l'investigateur à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui les concerne, et à accepter les contrôles prévus.

2.3.2. Visites périodiques

Le moniteur maintient un contact personnel avec l'investigateur en se rendant sur place périodiquement et en réunissant si nécessaire l'équipe participant à l'essai, et s'assure de :

- l'adhérence au protocole et à ses annexes ; il cherche notamment à obtenir le maximum d'informations sur les données manquantes ;
- la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade ;
- l'utilisation des produits étudiés selon les dispositions prévues par le protocole ;
- la conservation, en accord avec la réglementation, des données brutes permettant de vérifier les informations portées sur le cahier d'observation (examens biologiques, radiographies...) ;
- l'acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur des éventuelles modifications du protocole et de ses annexes.

2.4. Consultation d'un « comité d'éthique »

Le promoteur prend connaissance, avant de débiter l'essai, de l'avis obtenu auprès d'un « comité d'éthique » par l'investigateur.

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à n'accepter aucune modification significative du protocole sans notification au « comité d'éthique ».

2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

Le promoteur notifie au Système National de Pharmacovigilance les effets indésirables jugés graves dont il a connaissance dans le cadre de l'essai.

Le promoteur informe l'investigateur et le Système National de Pharmacovigilance des effets graves constatés lors d'autres essais simultanés, même effectués à l'étranger.

2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole.

Un échantillon représentatif de chacun des lots utilisés dans l'essai est conservé pour permettre tout contrôle éventuel.

Le promoteur tient une comptabilité des quantités de produits adressées pour l'essai à l'investigateur avec les numéros de lots correspondants. Il s'assure du devenir de ces produits :

- réception selon les modalités d'approvisionnement établies ;
- conservation dans les conditions prévues par le protocole ;
- utilisation exclusivement dans les limites prévues par le protocole ;
- devenir des produits non utilisés, qui sont soit récupérés, soit détruits par une personne habilitée.

Lorsque le pharmacien de l'établissement de soins est associé à la mise en place de l'essai, il doit disposer d'informations suffisantes.

2.7. Archivage

Le promoteur organise le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants :

- prérequis ;
- protocole et annexes ;
- données individuelles ;
- documents de suivi ;
- rapport final ;
- analyses statistiques.

Le matériel archivé est indexé de manière à faciliter un stockage ordonné et une recherche rapide. La durée de conservation est de dix ans après la fin de l'essai.

2.8. Obligations réglementaires

Le promoteur vérifie que les dispositions réglementaires sont respectées.

2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service

Le promoteur peut déléguer tout ou partie de ses droits et devoirs à un organisme prestataire de service. Cette délégation n'exempte pas le promoteur de sa propre responsabilité.

3. RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR

3.1. Avant le début de l'essai

3.1.1. Qualification

L'investigateur doit avoir une qualification lui permettant d'assurer la responsabilité de l'essai. Dans le cas particulier où l'investigateur n'est pas réglementairement habilité à recruter des patients, à prescrire une thérapeutique, à dispenser des soins et à assurer une surveillance clinique, il doit recourir à la participation d'une personne habilitée.

Il est tenu compte dans la définition de l'aptitude à pratiquer des essais cliniques de la formation initiale de l'investigateur, de son expérience professionnelle, de sa participation à des essais cliniques antérieurs. Un curriculum vitae reprenant ces différents éléments est demandé par le promoteur.

3.1.2. Connaissance des produits étudiés

L'investigateur prend connaissance des prérequis et demande au promoteur toute information ou précision complémentaire qu'il juge utile.

Il vérifie par ailleurs l'adéquation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole (conditionnement, date de péremption) et les conditions de stockage.

3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes

L'investigateur concourt à l'élaboration, avec le promoteur, du protocole et de ses annexes (cahiers d'observation, documents de levée d'anonymat...) avant de les accepter par écrit.

3.1.4. Disponibilité

La disponibilité de l'investigateur et de son équipe doit être compatible avec la réalisation de l'essai. L'investigateur s'assure notamment que l'essai proposé ne sera pas perturbé par d'autres essais éventuels.

3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

L'investigateur organise les structures techniques dont il dispose pour assurer, en fonction de la nature de l'essai :

- la mise en place de circuits spécifiques à l'essai (pour les sujets, les prélèvements...);
- la sécurité des sujets, en particulier dans les situations d'urgence;
- le stockage des lots de produits dans un lieu bien défini, garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers;
- l'archivage des documents pendant la durée de l'essai, et après l'essai.

3.1.6. Recrutement des sujets

Préalablement à la signature du protocole, l'investigateur s'assure qu'il pourra disposer d'un recrutement de sujets suffisant pour garantir le bon déroulement de l'essai.

Lors du recrutement, l'investigateur doit être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments de nature à perturber l'essai, par exemple :

- impossibilité de suivi des sujets (sujet résidant à grande distance du lieu de l'essai) ;
- inaptitude de certains sujets à suivre les contraintes du protocole (barrière linguistique, intellectuelle...) ;
- interférences possibles (médecins traitants, autres centres hospitaliers...).

3.1.7. Consentement des sujets

L'investigateur s'engage à recueillir le consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités du recueil de leur consentement.

En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit.

3.1.8. Avis d'un « comité d'éthique »

L'investigateur saisit le « comité d'éthique » et en communique l'avis au promoteur.

3.1.9. Acceptation du contrat

Après discussion du projet de contrat avec le promoteur, l'investigateur exprime son accord par écrit.

3.1.10. Engagement de l'investigateur

L'investigateur s'engage par écrit à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui le concerne ; il accepte notamment les visites périodiques du moniteur et ce qu'elles impliquent. Il accepte également le principe d'un contrôle par les autorités de tutelle.

3.1.11. Constitution de l'équipe

Pour l'ensemble du personnel assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde) l'investigateur :

- définit par écrit les rôles respectifs des différents membres de l'équipe impliquée dans l'essai en fonction de leur qualification ;
- s'assure que le personnel est informé du protocole en cours, et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de l'essai ;
- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions ;
- désigne la (ou les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de l'essai ;
- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'essai sont informés de la mise en œuvre de l'étude et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

3.2. Pendant l'essai

3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes

L'investigateur s'assure que le protocole et ses annexes sont scrupuleusement suivis, notamment lorsque d'autres services sont impliqués dans l'essai. Un répertoire des procédures opératoires est conservé.

L'investigateur discute des éventuelles modifications de l'ensemble de ces documents avec le promoteur avant de les accepter par écrit. Lorsque ces modifications sont jugées significatives, l'investigateur les notifie au « comité d'éthique ».

3.2.2. Recueil des données

L'investigateur veille à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation.

Les données obtenues au cours de l'essai sont enregistrées directement selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile. Toute modification des données brutes est datée, signée et motivée. L'enregistrement original ne doit pas être masqué.

Les données entrées sur support magnétique doivent être convenablement identifiées. Leurs éventuelles modifications répondent aux procédures définies pour un support papier.

L'investigateur transmet les bordereaux éventuellement requis selon les modalités prévues par le protocole.

3.2.3. Gestion des produits étudiés

L'investigateur gère le stock de produits, éventuellement en relation avec le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule dans un établissement de soins.

3.2.4. Evénements critiques

L'investigateur informe le plus rapidement possible le promoteur de tout événement critique survenant au cours de l'essai. Les décisions cliniques individuelles concernant les événements critiques non prévus par le protocole relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Si ces événements entraînent une modification significative du protocole, cette modification est notifiée au « comité d'éthique ».

Toute levée d'anonymat est signalée et motivée par l'investigateur. Elle doit rester une procédure exceptionnelle.

3.2.5. Disponibilité

L'investigateur ménage le temps nécessaire pour les visites de contrôle de qualité effectuées au cours de l'essai, et les réunions préalables à la rédaction du rapport final.

3.3. Après l'essai

L'investigateur s'assure du devenir de l'ensemble du matériel (documents, produits, équipements...) relatif à l'essai, en accord avec le promoteur. Les données brutes sont conservées pendant dix ans par l'investigateur.

Chaque investigateur date et signe le rapport final ce qui implique qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et confirme qu'elles ont été obtenues conformément aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques. Les responsables de l'analyse des résultats signent également le rapport final.

Les corrections et additions à un rapport final doivent être apportées sous forme d'amendement motivé, signé et daté par le ou les investigateurs.

L'analyse statistique des données peut être assurée ou commanditée par le promoteur ou l'investigateur.

4. ASPECTS SPÉCIFIQUES DE CERTAINS ESSAIS

4.1. Essai multicentrique

Un essai multicentrique est un essai réalisé simultanément par plusieurs investigateurs travaillant dans des centres différents avec des méthodes identiques et selon un protocole commun, dans le but de réunir plus rapidement des données pour une analyse globale aboutissant à la rédaction d'un rapport commun et unique.

Un essai multicentrique nécessite de mettre en place un système de coordination pour animer et contrôler la mise en œuvre et le déroulement de l'essai. En effet, certaines étapes sont rendues plus complexes :

- élaboration, discussion et acceptation écrite du protocole et de ses annexes par tous les investigateurs, (lorsque des investigateurs sont recrutés à la suite de la défection de certains centres, l'élaboration conjointe du protocole n'est pas toujours réalisable) ;
- organisation des réunions préalables et intermédiaires ;
- mise en place de l'étude ;
- préparation ou contrôle de la randomisation, du conditionnement des produits destinés à l'essai ;
- formation des investigateurs au même protocole ;
- standardisation des méthodes d'évaluation ;
- centralisation des données ;
- contrôle de l'adhérence au protocole ;
- rédaction du rapport final.

Il peut être utile par ailleurs de disposer d'un comité de surveillance, interlocuteur du « comité d'éthique » auquel il notifie ses décisions. Ce comité de surveillance discute d'éventuelles modifications du protocole, rend des arbitrages concernant le suivi, la poursuite de l'essai, l'interprétation des résultats. Ses membres sont habituellement extérieurs à la structure de coordination.

4.2. Essai en cabinet médical

Effectué en médecine générale ou en médecine spécialisée, cet essai est habituellement multicentrique.

Il peut être entrepris pour tout type d'essai réalisable en médecine ambulatoire ; s'agissant d'un essai en cabinet médical, l'investigateur doit cependant être particulièrement vigilant sur certaines de ses obligations :

- disposer des moyens nécessaires à la réalisation de l'essai ;
- s'engager à accepter les contraintes de l'essai ;
- présenter une disponibilité et des possibilités de recrutement compatibles avec la réalisation de l'essai.

Toutes les dispositions décrites dans les chapitres généraux sont compatibles avec la réalisation d'un essai en cabinet médical.

4.3. Essai sans objectif thérapeutique

Il s'agit de tout essai destiné à améliorer la connaissance du produit, sans qu'un objectif thérapeutique direct soit recherché pour le sujet participant.

Une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

- nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
- conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de la qualité de « volontaire sain » ;
- conditions d'indemnisation des sujets ;
- consentement des sujets, normalement par écrit.

5. RESPONSABILITÉS DU « COMITÉ D'ÉTHIQUE »

5.1. Consultation du « comité d'éthique »

Les « comités d'éthique » (*) sont saisis par les investigateurs. Ils ont un rôle consultatif.

5.1.1. Au cours d'un examen initial

L'essai ne peut débuter qu'après avis du dit comité dans des délais précis, prévus dans son règlement intérieur ; cet avis porte sur :

- l'appréciation de la qualification de l'investigateur pour l'essai projeté, et l'adéquation des moyens dont il dispose ;
- la pertinence générale du protocole soumis par l'investigateur ;
- l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole ;
- l'information destinée aux sujets ou à leurs parents ou tuteurs ainsi que les modalités de recueil du consentement. Dans les cas exceptionnels où le consentement ne peut être obtenu, les raisons doivent en être fournies ;
- l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur.

5.1.2. En cours d'essai, en cas d'éléments nouveaux significatifs

Le « comité d'éthique » est saisi lorsque des éléments nouveaux entraînent une modification significative du protocole ou sont susceptibles de remettre en cause l'avis donné initialement.

5.2. Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur

Le « comité d'éthique » transmet par écrit les avis émis à l'investigateur. La correspondance avec l'investigateur et les documents de base soumis sont conservés pendant une période de dix ans suivant la date du rapport final.

(*) Le terme « comités d'éthique » a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature ; il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leurs compétences.

6. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le contrôle de la qualité mis en place permet de s'assurer que l'essai clinique est bien réalisé conformément aux principes de B.P.C. Il se situe à trois niveaux.

6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur

L'investigateur, responsable de la réalisation pratique de l'essai, s'assure de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données, la gestion des produits étudiés.

6.2. Vérification de la qualité par le promoteur

Ce contrôle est effectué par une ou plusieurs personnes (éventuellement par le moniteur), ou par un organisme prestataire de services, ou par toute autre structure désignée par le promoteur, à condition qu'en soient exclus les investigateurs de l'essai. Il est important que la nature et la fréquence des contrôles fassent l'objet d'un consensus entre l'investigateur et le promoteur.

Ce contrôle a pour objet de vérifier, notamment par des visites régulières, les moyens et conditions de réalisation de l'essai, et d'évaluer en conséquence la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur. Les comptes rendus de ces visites doivent être conservés.

Le promoteur et l'investigateur doivent être tenus informés, périodiquement et en tant que de besoin, des conclusions de ces visites et des actions correctives éventuelles à effectuer.

Une attestation de conformité aux B.P.C. est incluse dans le rapport final.

6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

Le contrôle de la conformité aux B.P.C. est effectué par des médecins et des pharmaciens inspecteurs de la Santé. Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

D. 5. G R E C I A.

TEXTO 1.

Decisión Ministerial (No. A6/10983/84) de 12 de diciembre de 1984, sobre Ensayos Clínicos, República Helénica, Ministerio de Salud y Bienestar, Organización Nacional de Medicamentos (E.O.F.), Atenas, 12 de diciembre de 1984 (Boletín Oficial, 20 de diciembre de 1984). (versión original en griego y en inglés)

HELLENIC REPUBLIC

MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

Athens, December 12, 1984

NATIONAL DRUG ORGANISATION OF GREECE (E.O.F.)

MINISTERIAL DECISION

SUBJECT: "CLINICAL TRIALS OF DRUGS"

ARTICLE 1. AIMS

The guidelines that follow concern the general and specific prerequisites for the protection of human beings during clinical trials of drugs and the terms under which the latter must be conducted.

ARTICLE 2. DEFINITIONS

Under the term "drug" is meant any substance or preparation which may be administered to human beings in order to prevent, diagnose, alleviate or cure disease or symptoms of disease, or modificate the physiological functions for the patient's benefit. Under the term "clinical trials" is meant systematic studies in humans in order to reveal or verify the effects and/or adverse reactions of drugs (pharmacodynamics) and studies of the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs (pharmacokinetics). They are usually classified in phases, from I to IV, even though a clear distinction between them is not always feasible.

- "Phase I" covers the first trials of a new drug in man, which are short term and involve a small number of healthy volunteers or patients for which the drug is intended. The subjects must be of age, in good mental health and not suffering from any disease which might affect the results of the trial.

The aim is to make a preliminary evaluation of the pharmacological properties of the drug in man (pharmacodynamics, pharmacokinetics, tolerance).

- "Phase II" covers pilot studies which are usually open trials in a limited number of patients for which the drug is intended and their aim is to make a preliminary evaluation of the drug's therapeutic effect and to determine the appropriate dosage range.

- "Phase III" covers a wider range of trials designed for determining the therapeutic effect of the drug and, as far as possible, the pattern and the frequency of adverse reactions. In most cases it is necessary to compare the drug in question with accepted methods of treatment or with the other control group procedures.
- "Phase IV" consists of trials on the accepted indications of the drug, after the marketing authorisation has been granted.

ARTICLE 3. GENERAL PROVISIONS

1. Clinical trials of drugs can be undertaken only when;
 - a. The possible adverse reactions are medically acceptable in light of the expected benefit of the drug for the patient.
 - b. Persons that are going to participate in the clinical trial have previously given their consent after having been fully informed by a physician about the possible risks involved.
 - c. Participants in the trial are not interned in rehabilitation establishments or jails.
 - d. The clinical trial takes place in a medical care establishment which possesses all the required equipment and by medical doctors who are experienced in clinical trials.
 - e. The drugs under trial has previously been subjected to full pharmacological and toxicological studies.
 - f. The conclusions drawn from the pharmacological-toxicological studies have been submitted to E.C.F.
 - g. The doctor responsible for the trial has been informed by the investigator responsible for the pharmacological-toxicological studies about the conclusions drawn and the possible risks of the trial.
 - h. In case of death or harm done to the health of a subject during the clinical trial, special insurance has been provided according to paragraph 3 of this article.
2. The consent as per article 3, paragraph 1, item b. is valid only if the person giving it:
 - a. Is capable of and in a position to understand the aim, purpose and the possible risks of the clinical trial and can reach a decision accordingly.
 - b. He has personally given his consent in writing.
Consent can be withdrawn at any time.

3. The insurance as per paragraph 1, item h. of this article is provided by an insurance company which is located in the area covered by this ministerial decision, and in favour of the person at risk from the clinical trial. The amount of the insurance must be in proportion with the possible risk and in cases of death or permanent incapacity rises at least to the amount of 15 million drachmas.
4. In case of a minor, paragraphs 1-3 of this article apply as follows:
 - a. The drug must be intended for the diagnosis or prevention of diseases that affect minors.
 - b. According to medical knowledge the conduct of the clinical trial to adults does not permit conclusions to be drawn.
 - c. Consent is given by the legal guardian of the minor. This is only valid if the guardian has been fully informed by the doctors as to the aim purpose and possible risks of the clinical trial.
As long as the minor is in position to understand the nature of the clinical trial, his own written consent is also required.

ARTICLE 4. SPECIAL CONSIDERATIONS (PROVISIONS)

In case that the clinical trials are carried out in patients for whose treatment the drug is intended, the regulations of article 3, paragraphs 1-3 are modified as follows:

- a. The clinical trial can be carried out as long as the use of the drug in question, according to medical knowledge, is expected to save the life of the patient, restore his health, or alleviate the symptoms of his disease.
- b. The clinical trial can also be carried out in mentally incompetent persons.
- c. In cases where a person of limited mental capacity is in position to realize the aim, purpose and risks of the clinical trial, his consent as well as that of his legal guardian is required.
- d. The consent of the legal guardian is valid only when he has been fully informed by the doctor as to the aim, purpose and risks of the clinical trial. Consent can be withdrawn as per article 3, paragraph 2 of this ministerial decision. If the drug is to be administered without delay in order to save the life, restore the health or alleviate the symptoms of the patient and the required consent of the legal guardian cannot be promptly obtained, this is not considered necessary.
- e. The consent of the patient or his legal representative is valid if it is given orally to the physician treating the patient and in the presence of a witness.
- f. Detailed information and the patient's consent are not required in particularly severe cases when this might endanger the result of

ARTICLE 5. EXCEPTIONS

Articles 3 and 4 do not apply in cases where the drug already possesses a marketing authorisation and will be used for approved indications and within the approved dosage range.

ARTICLE 6. CLINICAL TRIALS IN PREGNANT WOMEN

Clinical trials in pregnant women can be carried out when:

- a. The drug in question is intended for the diagnosis or prevention of diseases that affect pregnant women or the fetus.
- b. According to medical knowledge the clinical trial does not endanger the fetus.
- c. According to medical knowledge the clinical trial will provide adequate results only when it is carried out in pregnant women.
- d. The pregnant women will be informed in the presence of a gynecologist and a pediatrician of her choice.

ARTICLE 7. GRANTING OF PERMISSION

1. The clinical trial can be carried out only after permission has been granted by E.O.F., unless it concerns drugs already having a marketing authorisation not intended for new indications or higher dosage range, or if the clinical trial is not aimed at determining adverse reactions and if it is not intended for long term administration to a large number of patients.
2. In order to obtain permission to conduct a clinical trial, application is submitted to E.O.F. by the physician or dentist responsible for the trial. In cases where the trial will be performed in collaboration with the holder of the marketing authorisation he, or his authorized representative, signs the application. The application is also signed by the director of the research or clinical unit where the trial will take place.
3. The following are to be submitted along with the application:
 1. Decision of acceptance of the clinical trial by the Board of Directors of the Hospital or, the respective Board of the Establishment.
 2. The trial protocol according to article 6 of this ministerial decision.
 3. Detailed description of the drug undergoing trial (chemical, pharmaceutical, toxicological and clinical).
 4. Adequate documentation (bibliographical data).
 5. Copies of the texts intended for written information of the participants and the health personnel of the research or clinical unit.

ARTICLE 8. PROTOCOL

1. The protocol must provide the following information:
 1. Adequate justification of the purpose of the clinical trial.
 2. Description of the type of trial (controlled, open), trial design (parallel groups, crossover technique), the technical part (simple blind, double blind) and the randomization of material (method and procedure).
 3. Description of patient material and the criteria for their inclusion or exclusion.
 4. The number of patients that will participate and a justification thereof (statistical considerations).
 5. The route of administration, dosage, dosage interval, duration of treatment.
 6. Control groups and control treatment (placebo, other therapy etc).
 7. Other drugs that might be given concurrently.
 8. Description of methods of measurement and evaluation of results.
 9. The clinical and laboratory tests, pharmacokinetic analysis etc. that will be carried out.
 10. Methods of recording adverse reactions and provisions for dealing with complications.
 11. Procedure of maintaining records of patients or volunteers participating in the trial and data for their follow up. These records must be available to E.O.F at any time.
 12. Information about the location of the trial code and how it can be broken in case of emergency.
 13. Measures of insuring patient compliance to instructions and to proper handling of drugs. Reporting of the manner these will be insured.
 14. Description of the method of evaluation of results (statistical) and reporting of patients ~~that withdraw~~ from the trial.
 15. The manner of informing patients about the trial.
 16. Information of how the hospital personnel that will participate in the trial will be notified about the usage and administration of drugs.
 17. Time schedule of the trial.
 18. Ethical considerations relative to the control (group receiving the consent).
- The protocol must be submitted to E.O.F in Greek.

ARTICLE 9. FOLLOW UP

1. As long as permission has been granted according to article 7, paragraph 1 of this ministerial decree, the performance of the clinical trial is followed up and checked by E.O.F.
2. E.O.F may ask for modification of the protocol and/or interruption of the trial. The reason for this decision should be stated in writing.

ARTICLE 10. LABELLING OF DRUGS AND PLACEBO

The drug containers and placebos that are intended for clinical trials must bear the following labelling data:

1. a label with the writing "for clinical trial only",
2. the name or code number of the drug,
3. the batch number,
4. the name of the manufacturer,
5. the name of the investigator responsible for the trial,
6. the route of administration,
7. the dosage,
8. any special conditions of storage,
9. expiration date,
10. any technical instructions for its use, if required.

ARTICLE 11. REPORTS ON ADVERSE REACTIONS

In case of any serious adverse reactions the investigator responsible for the trial must immediately notify E.O.F.

ARTICLE 12. ALTERATIONS OF PLANNING

In case that an alteration in the protocol is planned or when the trial will not take place or is interrupted, the investigator in charge must notify E.O.F in writing and report the reasons for the alteration.

ARTICLE 13. FINAL REPORT

On completion of the study, the person in charge is required to communicate to E.O.F a report stating the results and the adverse reactions observed, irrespective of whether they will be announced or published.

ARTICLE 14. DRUGS

E.O.F grants permission for import or manufacture of a drug intended for clinical trials only when permission for the trial has already been obtained. The drugs under trial and the placebos are under the responsibility of the chief pharmacist and the pharmaceutical section of the medical care establishment conducting the trial.

ARTICLE 15. RESPONSIBILITY

Responsibility for the clinical trial rests with all persons that sign the application for it according to article 7, paragraph 2 of this ministerial decision.

This decision shall be published in the Government Gazette.



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ
20 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1984

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ
886

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

- Καθορισμός εξόδων παράστασης των δημάρχων, αντιδημάρχων και προέδρων Κοινοτήτων για το έτος 1985. 1
- Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου. ... (2)
- Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την απόδειξη του ποσοστού αναπηρίας από θανατηφόρα καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία και διαδικασία διαπίστωσης αυτής. ... 3
- Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την αναγνώριση της συνδρομής των προϋποθέσεων παροχής των ειδικών μειώσεων των εισοδημάτων από μισθωτές υπηρεσίες και από ελεύθερα επαγγέλματα. ... 4
- Συντρέχουσα αρμοδιότητα Οικονομικού Εφόρου, για τη διενέργεια ελέγχου στη φορολογία εισοδήματος και τα λοιπά συναφή φορολογικά αντικείμενα. ... 5
- Πρωτογενή εισαγωγή κρυμμένων μεταφορικών μέσων ιδιωτικής χρήσης και προσωπικών ειδών. ... 6
- Ανατίθεση Διοικητικού Σμάρουλιου Κεντρικής Λαχανογορίας Θεσσαλονίκης. ... 7
- Σύσταση στο Υπουργείο Εργασίας Προαίτιου Επιχειρηματίας και Πληροφόρησης Πολιτών (ΓΕΠΟ). ... 8
- Αντικαταστάσεις και τροποποιήσεις του Κανονισμού περί προϋποθέσεων παροχής κατοικίας και δανείων υπό του Ο.Ε.Κ. ... 9
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 14.11.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους μισθούς και εργασίας των εργατοτεχνιτών - τριών στα εργοστάσια, εργοτάξια τοιμεντολίδων, τσιμεντοκαλώνων, γυφίνων και μετώπων όλης της Χώρας. ... 10
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 6.12.84 Σ.Σ.Ε. περί των όρων μισθούς και εργασίας των μελών της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Εργαζομένων εις ΜΟΜΑ και μονάδες αρμοδιότητας ΣΥΚΕΑ. ... 11
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 146/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους μισθούς και εργασίας των εργατοτεχνιτών γκαράζ και πρατηρίων βενζίνης Αθηνών - Πειραιώς - Περιχώρων. ... 12
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 145/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους μισθούς και εργασίας των εργατοτεχνιτών - τριών, Γλυττοποιίας, βερμικιών και πλαστικών ειδών και ειδών ταξιδιού όλης της Χώρας. ... 13

- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 11.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους μισθούς και εργασίας με σχέση Ι.Δ. προσωπικού στα βαρέα, καθαριστήρια, σιδηροδρομικά, στεγνωτήρια, πλυντήρια κλπ. του Δημοσίου, ΝΠ.Δ.Δ. και ΟΤΑ. ... 14
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 10.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους μισθούς και εργασίας των ηλεκτρονικών του Πολεμικού Ναυτικού. ... 15
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 10.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους μισθούς και εργασίας του εργατοτεχνικού και υπαλληλικού προσωπικού Πολεμικού Ναυτικού. ... 16
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 6.12.84 Σ.Σ.Ε. συμπληρωματική της από 24.5.84 για τους όρους μισθούς και εργασίας Ι.Δ. απρόσπου χρόνου τεχνιτών και υπαλλήλων του ΚΕΜΑ Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. ... 17
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 149/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους μισθούς και εργασίας των εργατοτεχνιτών κοπής, διακόπτησης και τοποθέτησης οαλασπινιών Αθηνών, Πειραιώς, Περιχώρων. 18
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 147/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους μισθούς και εργασίας των πυρκαγούων εργοτήτων Μεταλλείων λόγω Μίσσης Εγκατάστασης όλης της Χώρας. ... 19
- Προσθήκη παρ. 4, στο τέλος του άρθρου 10 του Καταστατικού του Ταμείου Αρωγής Υπαλλήλων Αστυνομίας Πόλεων. ... 20
- Διορισμός Μελών Διοικητικών Δικαστηρίων Στρατιωτικών Επιτάξεων. ... 21

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. 91.001

(1)

Καθορισμός εξόδων παράστασης των δημάρχων, αντιδημάρχων και προέδρων Κοινοτήτων για το έτος 1985.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 111 παρ. 2 του δημοτικού και κοινοτικού κώδικα (Ν. 1065 1930) όπως τροποποιήθηκαν με το άρθρο 29 παρ. 1 του Ν. 1416/84.

2. Την γνώμη του διοικητικού συμβουλίου της Κεντρικής Ένωσης Δήμων και Κοινοτήτων Ελλάδος που διατυπώθηκε στην 83/1984 απόφασή του.

3. Την 74721/19.10.1984 κοινή απόφαση των Πρωθυπουργού και Υπουργού Εσωτερικών με την οποία μεταβίβαστηκαν αρμοδιότητες στους Υφυπουργούς Εσωτερικών που δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ 744/22.10.1984 τεύχος Β', αποφασίζουμε :

Καθορίζουμε τα έξοδα παράστασης, που δικαιούνται να εισπράττουν οι δήμαρχοι, οι αντιδήμαρχοι και οι πρόεδροι κοινοτήτων για το έτος 1985 ως κατωτέρω :

α) οι δήμαρχοι και οι πρόεδροι κοινοτήτων

Πραγματοποιούντα τακτικά έξοδα κατά το έτος 1984

		Ποσά εξόδων παράστασης	
μέχρι		100.000	47.000
από	100.001 »	150.000	53.000
»	150.001 »	200.000	65.000
»	200.001 »	300.000	88.000
»	300.001 »	400.000	150.000
»	400.001 »	500.000	170.000
»	500.001 »	600.000	185.000
»	600.001 »	750.000	202.000
»	750.001 »	1.000.000	212.000
από	1.001.001 »	1.250.000	228.000
»	1.250.001 »	1.500.000	245.000
»	1.500.001 »	1.750.000	265.000
»	1.750.001 »	2.000.000	290.000
»	2.000.001 »	2.500.000	310.000
»	2.500.001 »	3.000.000	330.000
»	3.000.001 »	4.000.000	350.000
»	4.000.001 »	5.000.000	400.000
»	5.000.001 »	7.000.000	450.000
»	7.000.001 »	8.500.000	500.000
»	8.500.001 »	10.000.000	550.000
»	10.000.001 »	12.500.000	620.000
»	12.500.001 »	15.000.000	650.000
»	15.000.001 »	20.000.000	680.000
»	20.000.001 »	25.000.000	700.000
»	25.000.001 »	30.000.000	720.000
»	30.000.001 »	35.000.000	740.000
»	35.000.001 »	40.000.000	760.000
»	40.000.001 »	45.000.000	780.000
»	45.000.001 »	50.000.000	800.000
»	50.000.001 »	60.000.000	830.000
»	60.000.001 »	70.000.000	860.000
»	70.000.001 »	80.000.000	890.000
»	80.000.001 »	90.000.000	910.000
»	90.000.001 »	100.000.000	930.000
»	100.000.001 »	120.000.000	950.000
»	120.000.001 »	140.000.000	970.000
»	140.000.001 »	160.000.000	990.000
»	160.000.001 »	180.000.000	1.010.000
»	180.000.001 »	200.000.000	1.030.000
»	200.000.001 »	250.000.000	1.060.000
»	250.000.001 »	300.000.000	1.080.000
»	300.000.001 »	350.000.000	1.100.000
»	350.000.001 »	400.000.000	1.130.000
»	400.000.001 »	450.000.000	1.160.000
»	450.000.001 »	500.000.000	1.200.000
»	500.000.001 »	700.000.000	1.250.000
»	700.000.001 »	1.000.000.000	1.350.000
»	1.000.000.001 »	2.000.000.000	1.400.000
»	2.000.000.001	και πάνω	1.500.000

β) Οι αντιδήμαρχοι εισπράττουν το 50 % των εξόδων παράστασης του δημάρχου.

Η παρούσα κοινοποιείται σε όλες τις Νομαρχίες και τα Διαμερίσματα Νομαρχίας Αττικής (Δ/νσεις Εσωτερικών) καθώς και τα Επαρχεία της Χώρας για ενημέρωση των δήμων και κοινοτήτων της περιφέρειάς τους.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 19 Δεκεμβρίου 1984

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΠΑΠΑΓΓΕΛΛΑΚΟΥ

Αριθ. Α6/10983/1

(2)

Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις συνδυασμένες διατάξεις των άρθρων 2 (παρ. 2α) 3 παρ. 1β, 2γ και 5), 14 (παρ. 4) και 31 (παρ. 2) του Νόμου 1316/83 «Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ)...» (Φ.Ε.Κ. 3/11.1.1983 τ.Α').

2. Την απόφαση αριθ. Υ. 188/83 (Φ.Ε.Κ. 248/13.5.83 τ.Β') «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας και Πρόνοιας».

3. Το έγγραφο του Ε.Ο.Φ. αριθ. 34744/2.11.84, μαζί με τη σχετική πράξη - πρόταση του Διοικητικού Συμβουλίου αυτού, αριθ. 0 - 861/20/24.10.84 (Θέμα : Θ - 114), αποφασίζουμε :

Καθορίζουμε τ' ακόλουθα για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου :

Άρθρο 1.

Σκοποί

Οι διατάξεις που ακολουθούν αναφέρονται στις γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων και τους όρους διεξαγωγής τους.

Άρθρο 2.

Ορισμοί

Με τον όρο «φάρμακα» νοούνται εδώ ουσίες ή παρασκευάσματα που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο με σκοπό την πρόληψη, τη διάγνωση, την ακούφιση ή τη θεραπεία μιας αρρώστιας ή των συμπτωμάτων της, ή την τροποποίηση οργανικών λειτουργιών προς όφελός του. Με τον όρο «κλινικές δοκιμές» νοούνται συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους για την αξιολόγηση ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από φάρμακα (φαρμακοδυναμική) καθώς και μελέτες της απορρόφησης της κατανόησης, του μεταβολισμού και της απομάκρυνσής τους (φαρμακοκινητική). Ταξινομούνται συνήθως σε φάσεις από I μέχρι IV, παρά το ότι ο ακριβής διαχωρισμός με αξύ τους δεν είναι πάντα εφικτός.

Η «φάση I» αποτελεί τις πρώτες δοκιμές ενός νέου φαρμάκου στον άνθρωπο, που είναι βραχυχρόνιες και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών ή αρρώστων για τους οποίους προορίζεται. Πρέπει να είναι ενήλικοι, σε καλή διάθεση κατάστασης, και να μην πάσχουν από άλλη αρρώστια που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμής. Πρόκειται για μία προκαταρκτική εκτίμηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων στον άνθρωπο (φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική, ανεκτότητα).

Η «φάση II» περιλαμβάνει μελέτες - οδηγούς. Είναι συνήθως ανοιχτές δοκιμές σε μικρό αριθμό αρρώστων για τους οποίους προορίζεται το φάρμακο, και αποσκοπούν σε μια πρώτη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της δυστοξίας.

Η «φάση III» περιλαμβάνει ευρύτερες δοκιμές για τη διαπίστωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και επίσης, όσο είναι κατά τη φάση αυτή δυνατό, του τύπου και της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στις περισσότερες

περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια σύγκριση με γνωστές μεθόδους θεραπείας ή άλλες ομάδες ελέγχου.

Η «ρίση IV» περιλαμβάνει δοκιμές για τις αποδοτικές ενδείξεις του φαρμάκου, μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του.

Άρθρο 3.

Γενικές προϋποθέσεις

1. Κλινικές δοκιμές φαρμάκων μπορούν να διεξαχθούν μόνο, όταν :

α) Οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική δοκιμή είναι ιατρικώς αποδεκτές, στο πλαίσιο της προβλεπόμενης ωφέλειας του φαρμάκου για τον άνθρωπο.

β) Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή έχουν δώσει προηγουμένως και μετά πλήρη ενημέρωση από γιατρό για τους ενδεχόμενους κινδύνους της δοκιμής τη συγκατάθεσή τους.

γ) Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή δεν είναι έγκλειστοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων.

δ) Η κλινική δοκιμή διενεργείται σε κέντρο που διαθέτει τα απαιτούμενα μέσα, από γιατρούς, οι οποίοι έχουν επαρκή πείρα σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων.

ε. Το φάρμακο που πρόκειται να δοκιμασθεί έχει προηγουμένως υποβληθεί σε πλήρη φαρμακολογικό και τοξικολογικό έλεγχο.

στ) Τα στοιχεία του φαρμακολογικού - τοξικολογικού ελέγχου έχουν υποβληθεί στον Ε.Ο.Φ.

ζ. Ο υπεύθυνος της κλινικής δοκιμής έχει ενημερωθεί από επιστήμονα υπεύθυνο για τον φαρμακολογικό ή τον τοξικολογικό έλεγχο, σχετικά με τα αποτελέσματα του ελέγχου και τους ενδεχόμενους κινδύνους από την κλινική δοκιμή.

η) Για περιπτώσεις θανάτου ή βλάβης της υγείας ενός ανθρώπου κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής έχει προβλεφθεί ειδική ασφάλιση κατά τις διατάξεις της παρ. 3 κυτού του άρθρου.

(2) Η συναίνεση κατά το άρθρο 3 παρ. 1 στοιχείο β' ισχύει μόνο, εφόσον το πρόσωπο που τη χορηγεί :

α) Είναι ικανό προς δικαιοπραξία και σε θέση να αντιληφθεί την ουσία, τη σημασία και τους ενδεχόμενους κινδύνους της κλινικής δοκιμής και αναλόγως να καθορίσει τη βούλησή του.

β) Έχει χορηγήσει τη συναίνεση προσωπικώς και εγγράφως.

Η συναίνεση μπορεί οποτεδήποτε να ανακληθεί.

(3) Η ασφάλιση κατά την παρ. 1 στοιχείο ή αυτού του άρθρου συνάπτεται από ασφαλιστικό φορέα, που έχει την έδρα του στο πεδίο εφαρμογής αυτής της υπουργικής απόφασης, και υπέρ του προσώπου που θίγεται από την κλινική δοκιμή.

Το μέγεθός της πρέπει να ανταποκρίνεται στις ενδεχόμενες βλάβες ή αναπηρίες από την κλινική δοκιμή και σε περιπτώσεις θανάτου ή διαρκούς ανικανότητας προς εργασία να προβλέπει τουλάχιστον 15 εκ. δραχμές.

(4) Οι παρ. 1-3 αυτού του άρθρου εφαρμόζονται σε περιπτώσεις κλινικής δοκιμής σε ανήλικο ως εξής :

α) Το φάρμακο πρέπει να προορίζεται για τη διάγνωση ή την πρόληψη ασθενειών οι οποίες παρουσιάζονται σε ανήλικο.

β) Στο πλαίσιο των πορίσμάτων της ιατρικής επιστήμης ή διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε ανήλικους δεν επιτρέπεται τη συναγωγή επαρκών συμπερασμάτων.

γ. Τη συναίνεση παρέχει ο νόμιμος εκπρόσωπος του ανήλικου.

Ισχύει δε μόνον εφόσον ο νόμιμος εκπρόσωπος έχει ενημερωθεί πλήρως από γιατρό σχετικά με την ουσία τη σημασία και τους ενδεχόμενους κινδύνους της κλινικής δοκιμής.

Εφόσον ο ανήλικος είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται την ουσία της κλινικής δοκιμής απαιτείται και δική του γραπτή συναίνεση.

Άρθρο 4.

Ειδικές προϋποθέσεις.

Στις περιπτώσεις διεξαγωγής κλινικών δοκιμών σε αρρώστους για την θεραπεία των οποίων προρίζεται να χρησιμοποιηθεί το προς έλεγχο φάρμακο οι διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1-3 ισχύουν ως εξής :

α) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί εφόσον η χρήση του προς έλεγχο φαρμάκου σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης φαίνεται πρόσφορα για τη διάτωση της ζωής του αρρώστου την αποκατάσταση της υγείας του, ή την ανακούφιση από τη συμπτωματολογία της νόσου του.

β) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί και σε πρόσωπα ανίκανα ή περιορισμένης δικαιοπρακτικής ικανότητας.

γ. Στις περιπτώσεις που το ανίκανο ή περιορισμένης δικαιοπρακτικής ικανότητας πρόσωπο είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται την ουσία, τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής απαιτείται για τη συμμετοχή του συναίνεση του ιδίου καθώς και του νόμιμου εκπροσώπου του.

δ) Εφόσον το πρόσωπο δεν είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής και να καθορίζει αναλόγως τη βούλησή του, αρκεί η συναίνεση του νόμιμου εκπροσώπου του.

ε) Η συναίνεση του νομίμου εκπροσώπου ισχύει τότε μόνον όταν αυτός έχει ενημερωθεί πλήρως από γιατρό για την ουσία τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής. Για την ανάκληση της συναίνεσης εφαρμόζεται αναλόγως το άρθρο 3 παρ. 2 εδ. β αυτής της υπουργικής απόφασης.

Εφόσον η χορήγηση του φαρμάκου είναι απαραίτητη χωρίς αναβολή για τη διάσωση της ζωής του ασθενούς, την αποκατάσταση της υγείας του ή την ανακούφισή του από τη συμπτωματολογία του και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η σχετική με τη συναίνεση δήλωση του νόμιμου εκπροσώπου, δεν απαιτείται συναίνεση του νόμιμου εκπροσώπου.

στ) Η συναίνεση του ασθενούς ή του νομίμου εκπροσώπου που ισχύει όταν δοθεί προοριστικά στο γιατρό που περιθάλπει τον ασθενή και παρουσία ενός μάρτυρα.

ζ) Σε ιδιαίτερα βαριές περιπτώσεις η πλήρης ενημέρωση και η συναίνεση του ασθενούς δεν απαιτούνται όταν από την ενημέρωση ενδεχομένως θα διακινδύνευε το αποτέλεσμα της θεραπείας κατά την παρ. 1 αυτού του άρθρου και δε διαφαίνεται αντίθετη βούληση του ασθενούς.

Άρθρο 5.

Εξαιρέσεις.

Τα άρθρα 3 και 4 δεν εφαρμόζονται στις περιπτώσεις που το φάρμακο έχει άδεια κυκλοφορίας και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στις ενδείξεις και δοσολογίες που εγκρίθηκαν.

Άρθρο 6.

Κλινικές δοκιμές σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κλινικές δοκιμές μπορούν να διεξαχθούν όταν :

α) Το προς έλεγχο φάρμακο προορίζεται για τη διάγνωση ή πρόληψη ασθενειών που εμφανίζονται σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης ή στο έμβρυο.

β) Σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης η κλινική δοκιμή δεν συνεπάγεται ενδεχόμενους κινδύνους για το έμβρυο.

γ) Σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης μόνο η διεξαγωγή κλινικής δοκιμής σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να αποφέρει επαρκή συμπεράσματα.

Η συναίνεση της εγκύου θα γίνεται παρουσία γυναικολόγου και παιδίατρου της επιστημονικής της.

Άρθρο 7.

(1) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί μόνο μετά από τη χορήγηση σχετικής άδειας από το Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων εκτός αν πρόκειται για φάρμακα, για τα οποία έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και τα φάρμακα αυτά δεν προορίζονται να ελεγχθούν σε νέες ενδείξεις ή σε νέα υψηλότερη δοσολογία ή σε παρατεταμένη χορήγηση σε μεγάλο αριθμό αρρώστων ή αν η κλινική δοκιμή δεν αποσκοπεί στην έρευνα ανεπιθύμητων ενεργειών.

(2) Για τη χορήγηση της άδειας διεξαγωγής κλινικής δοκιμής υποβάλλεται στο Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων σχετική αίτηση από το γιατρό ή τον Οδοντίατρο που είναι υπεύθυνος, για τη διεξαγωγή της. Σε περιπτώσεις που η κλινική δοκιμή πρόκειται να γίνει σε συνεργασία με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου συνυπογράφει και αυτός η ειδικά εξουσιοδοτημένος εκπρόσωπός του.

Η αίτηση υπογράφεται επίσης από το διευθυντή της κλινικής ή του τμήματος όπου θα διεξαχθεί η δοκιμή.

(3) Με την αίτηση για τη χορήγηση άδειας διεξαγωγής κλινικής δοκιμής συνυποβάλλονται :

1. Απόφαση αποδοχής για τη διεξαγωγή της δοκιμής από το Δ.Σ. του Νοσοκομείου ή αν δεν υπάρχει από το αντίστοιχο Διοικητικό Όργανο του Ιδρύματος.

2. Το πρωτόκολλο της δοκιμής κατά το άρθρο 8 αυτής της υπουργικής απόφασης.

3. Απεριμερής περιγραφή του υπό δοκιμή φαρμάκου (χημική φαρμακευτική τοξικολογική φαρμακολογική και κλινική).

4. Επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

5. Αντίγραφα των κειμένων που προορίζονται για τη γραπτή ενημέρωση των αρρώστων και του υγειονομικού προσωπικού της ερευνητικής ή νοσηλευτικής μονάδας.

Άρθρο 8.

Πρωτόκολλο

(1) Το Πρωτόκολλο πρέπει να παρέχει τις ακόλουθες πληροφορίες :

1. Επαρκή αιτιολόγηση για τη σκοπιμότητα διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής.

2. Περιγραφή του τύπου της δοκιμής (ελεγχόμενη ανοιχτή), το σχέδιο της μελέτης (παράλληλες ομάδες, διασταυρωμένη χορήγηση), την τεχνική (απλά ή διπλά τυφλή) και την τυχαιοποίηση του υλικού (μέθοδος και τρόπος διεξαγωγής).

3. Περιγραφή του υλικού και τα κριτήρια για την συμμετοχή ή την αποκλεισμό των αρρώστων.

4. Τον αριθμό των αρρώστων που θα μελετηθούν και δικαιολόγησή του (στατιστικοί λόγοι).

5. Την οδό χορήγησης, τη δόση το δοσολογικό σχήμα τη διάρκεια της αγωγής.

6. Τις ομάδες και την αγωγή ελέγχου (PLACEBO ή φάρμακα).

7. Άλλα φάρμακα που ενδεχομένως θα δοθούν ταυτόχρονα.

8. Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης και καταγραφής των αποτελεσμάτων.

9. Τις κλινικές και εργαστηριακές δοκιμασίες, τη φαρμακοκινητική ανάλυση κ.λ.π. που πρόκειται να γίνουν.

10. Μέθοδο καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και αντιμετώπιση των επιπλοκών.

11. Τρόπο τήρησης ειδικού αρχείου για τους αρρώστους ή εθελοντές που παίρνουν μέρος στη μελέτη και για τα στοιχεία παρακολούθησής τους. Το αρχείο αυτό πρέπει να είναι στη διάθεση του Ε.Ο.Φ., ανά πάσα στιγμή.

12. Πληροφορίες για τη θέση τήρησης του κώδικα της μελέτης και για το πως θα παραβιαστεί σε μία επείγουσα περίπτωση.

13. Μέτρα για την εξισόρυνση της συμμεμόρφωσης των αρρώστων με τις οδηγίες και του σωστού χειρισμού των φαρμάκων. Αναφορά του τρόπου με τον οποίο θα ελέγχονται τα αποτελέσματα.

14. Περιγραφή της μεθόδου εκτίμησης των αποτελεσμάτων (στατιστική) και αναφορά των αρρώστων που αποσύρονται από τη δοκιμή.

15. Τον τρόπο πληροφόρησης των αρρώστων για τη δοκιμή.

16. Την ενημέρωση του προσωπικού του ιδρύματος που παίρνει μέρος στην διεξαγωγή της δοκιμής για τον τρόπο χρήσης και χορήγησης των φαρμάκων.

17. Χρονικό σχεδιασμό της δοκιμής.

18. Ηθικές και δεοντολογικές απόψεις σχετικά με τον έλεγχο (Ομάδα λήψης της συγκατάθεσης).

(2) Το πρωτόκολλο πρέπει να έχει συνταχθεί στην Ελληνική γλώσσα.

Άρθρο 9.

Παρακολούθηση

(1) Εφόσον χορηγηθεί ή άδεια κατά το άρθρο 7 παρ. 1 αυτής της υπουργικής απόφασης, η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής παρακολουθείται και ελέγχεται από τον ΕΟΦ.

(2) Ο ΕΟΦ μπορεί με αιτιολογημένη γραπτή έκθεση να ζητήσει τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου ή και διακοπή της δοκιμής.

Άρθρο 10.

Επισήμανση των φαρμάκων και του PLACEBO.

Οι περιέκτες των φαρμάκων και του PLACEBO που προορίζονται για κλινική δοκιμή πρέπει να φέρουν τα στοιχεία :

1. Πινακίδα με τη σήμανση « Φάρμακο μόνο για κλινική δοκιμή».

2. Το όνομα ή τον κωδικό αριθμό του φαρμάκου,

3. Τον αριθμό της σειράς παραγωγής,

4. Το όνομα του παραγωγού,

5. Το όνομα του υπεύθυνου της δοκιμής,

6. Την οδό χορήγησης,

7. τη δοσολογία,

8. τις ειδικές συνθήκες αποθήκευσης εφόσον υπάρχουν,

9. την ημερομηνία λήξης,

10. τεχνικές οδηγίες χρήσης εφόσον απαιτούνται.

Άρθρο 11.

Δήλωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε περίπτωση που θα εμφανιστεί οποιαδήποτε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ο υπεύθυνος της δοκιμής οφείλει να ενημερώνει αμέσως τον Ε.Ο.Φ.

Άρθρο 12.

Μεταβολές του σχεδιασμού

Στην περίπτωση που σχεδιάζεται κάποια μεταβολή του πρωτοκόλλου ή όταν κατά το άρθρ. 8 η δοκιμή δεν πρόκειται να γίνει η διακόπτεται, ο υπεύθυνος πρέπει να ενημερώσει γραπτά τον Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων αναφέροντας και τους λόγους της μεταβολής.

Άρθρο 13.

Τελική Έκθεση.

Με την αποπεράτωση της εργασίας, ο υπεύθυνος της δοκιμής οφείλει να υποβάλλει στον Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων έκθεση όπου θα αναφέρονται υποχρεωτικά όλα τα αποτελέσματα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, ανεξάρτητα από το αν πρόκειται να αναιωνισθούν ή να δημοσιευθούν.

Άρθρο 14.

Φάρμακα

Ο ΕΟΦ χορηγεί άδεια εισαγωγής ή παραγωγής φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν για τους σκοπούς της κλινικής δοκιμής μόνον εφόσον έχει δώσει γι' αυτή σχετική έγκρισή.

Τόσο τα προς δοκιμή φάρμακα όσο και τα PLACEBO διακινούνται με ευθύνη του προϊσταμένου φαρμακοποιού της φαρμακευτικής υπηρεσίας του ιδρύματος.

Την ευθύνη για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής φέρουν όσοι υπογράφουν την αίτηση για τη διεξαγωγή της κατά το άρθρο 7 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 12 Δεκεμβρίου 1984

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΑΔΡΟΣ

Αριθ. 16540

(3)

Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την απόδειξη του ποσοστού αναπηρίας από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία και διαδικασία διαπίστωσης αυτής.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 2 της Υ.79/21.16.984 απόφασης του Πρωθυπουργού (ΦΕΚ Β' 413).

2. Τις διατάξεις του πρώτου εδαφίου της παραγράφου 3 του άρθρου 8 του Ν.Δ. 3324/1955 «περί φορολογίας του εισοδήματος» ως ισχύει μετά την αντικάστασή της με την παράγραφο 1 του άρθρου 4 του Ν.1473 /1984 (ΦΕΚ-Α' 127), αποφασίζουμε :

1. Ορίζουμε ότι σε περίπτωση που ο φορολογούμενος ή τα πρόσωπα που συνοικούν με αυτόν και τον βαρύνουν παρουσιάζουν αναπηρία 67 % και πάνω από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία, για την απόδειξη του ποσοστού αυτής, απαιτείται απόφαση της αρμόδιας Υγειονομικής Επιτροπής του Π.Δ. 611/77 με την απόφαση αυτή θα διαπιστώνεται και βεβαιώνεται το ποσοστό της αναπηρίας του προσώπου που αφορά, η αιτία αυτής, καθώς και το χρονικό διάστημα που προβλέπεται ότι θα διαρκέσει η αναπηρία αυτή.

2. Σε περίπτωση που ο φορολογούμενος ή πρόσωπο που τον βαρύνει, λαμβάνει σύνταξη από ασφαλιστική φορέα κύριας ασφάλισης, επειδή παρουσιάζει αναπηρία 67 % και πάνω, από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία, αντί της απόφασης που αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, ο δικαιούχος μπορεί να προσκομίσει βεβαίωση του οικείου ασφαλιστικού φορέα, από την οποία να προκύπτει ότι αυτός ή το πρόσωπο που τον βαρύνει συνταξιοδοτείται λόγω αναπηρίας, το ποσοστό αυτής, ως και το χρονικό διάστημα που προβλέπεται ότι θα διαρκέσει η αναπηρία αυτή.

3. Τα πιο πάνω δικαιολογητικά υποβάλλονται από το δικαιούχο μαζί με την ετήσια δήλωση φορολογίας εισοδήματος, του οικείου οικονομικού έτους.

Όταν προβλέπεται ότι η αναπηρία θα διαρκέσει ολόκληρη τη ζωή του φυσικού προσώπου, τα παραπάνω δικαιολογητικά συνυποβάλλονται με την ετήσια δήλωση φορολογίας εισοδήματος των δικαιούχων μόνο μία φορά.

Αν η αναπηρία είναι περιορισμένης χρονικής διάρκειας πρέπει να υποβάλλονται νέα δικαιολογητικά, μετά τη λήξη της περιόδου διάρκειάς της.

4. Για την έκδοση της απόφασης της Υγειονομικής Επιτροπής πρέπει να υποβάλλεται σχετική αίτηση στη Διεύθυνση ή στο Τμήμα Υγείας της Περιφέρειας που έχει την κατοικία του ο ανάπηρος ή το ανάπηρο πρόσωπο που βαρύνει το φορολογούμενο.

Στην αίτηση αυτή επισυνάπτεται έκθεση του αγροτικού ιατρού ή ιατρού του υγειονομικού σταθμού ή νοσηλευτικού ιδρύματος ή άλλου ιατρού που παρακολουθεί τον ανάπηρο, στην οποία να περιγράφεται με λεπτομέρεια η φύση της πάθησής ή βλάβης την οποία φέρει ο ίδιος ή το προσκευμένο ανάπηρο μέλος της οικογένειάς του.

5. Οι Υγειονομικές Επιτροπές δικαιούνται, για υποβοήθηση του έργου τους, να ζητούν από τους εξεταζόμενους ή από τα Κρατικά Νοσηλευτήρια ή από ιδιωτικές κλινικές ή άλλες Αρχές, κάθε στοιχείο που είναι απαραίτητο για τη διαμόρφωση κρίσης, ως και να παραγγέλλουν την ενέργεια κάθε είδους κλινικής ή εργαστηριακής εξέτασης και να υποβάλλουν σε παρατήρηση αυτόν που εξετάζουν, για χρονικό διάστημα που αυτές καθορίζουν. Αν αυτός που πρόκειται να εξετασθεί, για να διαπιστωθεί η αναπηρία του, δεν μπορεί να προσέλθει ενώπιον της Υγειονομικής Επιτροπής για να εξεταστεί, παραγγέλεται από αυτή, για εξακρίβωση αυτού του λόγου, η εξέτασή του από ένα μέλος της, εφόσον είναι ευχερής η αυθημερόν μετάβαση και επιστροφή του ιατρού, διαφορετικά η εξέταση αυτή αναθέτεται σ' άλλον ιατρό δημόσιο υπάλληλο ή υπάλληλο Νομικού Προσώπου Δημοσίου Δικαίου. Η Υγειονομική Επιτροπή μπορεί να αναθέσει σ' αυτόν τον ιατρό την εξακρίβωση του λόγου, εξαιτίας του οποίου αδυνατεί να προσέλθει ενώπιον αυτής ο υπό εξέταση. Ταυτόχρονα μπορεί να αναθέσει στον ίδιο ιατρό την εξέταση του ενδιαφερόμενου, αναφορικά με τη φύση και την έκταση της πάθησής ή της σωματικής βλάβης αυτού.

Ο ιατρός αυτός υποβάλλει τη γνωμάτευσή του στην Υγειονομική Επιτροπή, η οποία, συνεκτιμώντας και τη γνωμάτευση αυτή, αποφαινεται οριστικά σχετικά με την αναπηρία του ή για την ανάγκη νέας εξέτασης αυτού.

6. Κατά των οικείων αποφάσεων των Πρωτοβαθμίων Υγειονομικών Επιτροπών, που εδρεύουν σε κάθε Νομό, επιτρέπεται προσφυγή ενώπιον των Δευτεροβάθμιων Υγειονομικών Επιτροπών, σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις.

Για την άσκηση προσφυγής από τον αρμόδιο Οικονομικό Έφορο απαιτείται έγγραφη γνώμη του αρμόδιου Επιθεωρητή αυτού, η σχετική γνώμη διατυπώνεται από τον νόμιμο αναπληρωτή του ή τον προϊστάμενο της οικείας Επιθεώρησης Οικονομικών Εφοριών.

7. Μέχρι τη δημοσίευση της απόφασης αυτής εφαρμόζονται ανάλογα οι διατάξεις της Ε.16014 από 10 Δεκεμβρίου 1982 (ΦΕΚ-Β' 64-1983) απόφασής μας.

8. Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 6 Δεκεμβρίου 1984

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

Ο ΑΝΑΠΛ. ΥΠΟΥΡΓ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

ΔΗΜ. ΤΣΟΒΟΛΑΣ

ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ

Αριθ. Ε. 16539

(4)

Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την αναγνώριση της συνδρομής των προϋποθέσεων παροχής ειδικών μειώσεων των εισοδημάτων από μισθωτές υπηρεσίες και από ελευθέρια επαγγέλματα.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 2 της Υ. 79/21.6.1984 απόφασης του Πρωθυπουργού.

2. Τις διατάξεις της παραγρ. 13 του άρθρου 4 του Ν.Δ. 3323/1955, όπως αυτή ισχύει μετά την προσθήκη της με την παραγρ. 7 του άρθρου 1 του Ν. 1473/1984 (ΦΕΚ Α' 127).

2. Τις διατάξεις των παραγράφων 2 έως 10 του άρθρου 4 του Ν.Δ. 3323/1955 ως ισχύουν.

4. Τις διατάξεις του άρθρου 64α του Ν. 1249/1982 (ΦΕΚ-Α' 43).

5. Τις διατάξεις της παραγρ. 1 του Ν. 780/1978 (ΦΕΚ Α' 91).

D. 6. H O L A N D A.

TEXTO 1.

"Avant-Project de loi, "Règles relatives aux expérimentations médicales", 24.10.91. Le Secrétaire d'Etat au Bien-être, à la Santé et à la Culture".

Borrador de proyecto de ley sobre Reglas relativas a las experimentaciones médicas, 24.10.91. Secretaría de Estado del Bienestar, Salud y Cultura.

RÈGLES RELATIVES AUX EXPÉRIMENTATIONS MÉDICALES

Avant-Projet de loi

Nous, Beatrix, par la grâce de Dieu, Reine des Pays-Bas, Princesse d'Orange-Nassau, etc., etc., etc.

A tous ceux qui les présentes verront ou entendront lire, salut! Et savoir faisons:

Ayant pris en considération que, compte tenu notamment des articles 10 et 11 de la Constitution, il est souhaitable d'établir des règles relatives à la réalisation d'expérimentations dans le domaine de la médecine;

A ces causes, le Conseil d'Etat entendu et d'un commun accord avec les Etats généraux, avons statué, comme Nous statuons par les présentes:

Section 1. Définition de termes

Article 1

1. Aux fins d'application de la présente loi et des dispositions prises en vertu de cette loi, il faut entendre par:

- a. Notre Ministre: Notre Ministre du Bien-être, de la Santé et de la Culture;
- b. l'expérimentation: la recherche scientifique dans le domaine de la médecine, dans le cadre de laquelle des personnes sont soumises à des actes ou se voient imposer des règles de conduite;
- c. le sujet de l'expérimentation: la personne visée sous b;

- d. le protocole de la recherche: la description complète d'une expérimentation;
 - e. l'hôpital: un établissement agréé ou désigné comme hôpital, maison de soins ou établissement psychiatrique ou bien un service de ces établissements aux fins d'application de la loi relative aux caisses de maladie (*Ziekenfondswet*, Stb.* 1964, 392) ou de la loi générale relative aux frais exceptionnels de maladie (*Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten*, Stb.* 1967, 655), ainsi qu'un centre hospitalo-universitaire;
 - f. Prestataire de services: une personne physique ou morale ayant pour objet de mettre à disposition des moyens matériels ou du personnel aux fins de la réalisation des expérimentations.
2. Le fait de soumettre des personnes à des actes et de leur imposer des règles de conduite exclusivement pour leur traitement médical ne tombe pas sous ce qui est stipulé au premier paragraphe, point b.

*) Stb.= Staatsblad = Bulletin des lois et des Décrets royaux

Section 2. Règles générales relatives à la réalisation d'expérimentations

Article 2

L'expérimentation est réalisée conformément au protocole de la recherche.

Article 3

Une expérimentation n'est effectuée qu'après avis émis en la matière par une commission agréée conformément à l'article 17. Pour former son avis, la commission juge l'expérimentation en se fondant sur les dispositions des articles 4, 6 et 9.

Article 4

Une expérimentation n'est réalisée que si, d'après le protocole de la recherche, il peut être raisonnablement admis que:

- a. la santé du sujet ne sera pas compromise de façon permanente par sa participation à l'expérimentation;
- b. l'expérimentation conduira à l'acquisition de nouvelles conceptions ou à la révision de conceptions actuelles dans le domaine de la médecine;
- c. l'acquisition, visée au point b, ne peut pas être obtenue par l'application de méthodes de recherche autres que l'expérimentation sur des êtres humains ou par la réalisation d'une expérimentation de nature moins radicale;
- d. l'expérimentation satisfait aux exigences d'une méthodologie de recherche scientifique appropriée;
- e. l'expérimentation est réalisée par ou sous la direction d'une personne spécialisée dans le domaine de la recherche scientifique et dans le domaine des actes qui

sont pratiqués aux fins de l'expérimentation sur les sujets;

- f. les sujets d'expérimentation seront des personnes majeures saines qui ne sont pas légalement privées de leur liberté et qui n'ont pas de relation de travail avec l'expérimentateur, ou d'autres personnes uniquement à condition qu'elles appartiennent à la seule catégorie sur laquelle l'expérimentation peut être réalisée et, qu'en outre, il peut être admis que, conformément au point b. les résultats peuvent notamment être bénéfiques pour cette catégorie;
- g. l'expérimentation n'est, par ailleurs pas contraire aux normes éthiques généralement admises.

Article 5

- 1. Par règlement d'administration publique il peut, en ce qui concerne les expérimentations faisant partie d'une catégorie désignée par ledit règlement, être stipulé qu'il est interdit de réaliser de telles expérimentations ou qu'il est interdit de réaliser de telles expérimentations autrement qu'en observation des dispositions prévues par ledit règlement. Entrent en ligne de compte pour faire l'objet d'une désignation comme visée à la première phrase, les expérimentations qui sont contraires aux normes d'éthique généralement admises.
- 2. La proposition en vue d'un règlement d'administration publique comme visé au paragraphe 1 n'est faite qu'après publication du projet de règlement au journal officiel néerlandais et qu'après que toute personne ait eu la possibilité de faire connaître ses souhaits ou objections en la matière à Notre Ministre dans un délai de trente jours à compter de la publication. Le projet de règlement est soumis aux deux chambres des Etats généraux simultanément avec sa publication au Journal officiel.

Section 3. Consentement du sujet

Article 6

1. Il est interdit d'effectuer une expérimentation:

- a) si le sujet a atteint l'âge de 18 ans et que les dispositions du point d. ne s'appliquent pas: sans le consentement écrit de l'intéressé;
- b) si le sujet n'a pas encore atteint l'âge de 18 ans et que les dispositions du point d. ne s'appliquent pas: sans le consentement écrit de l'intéressé et de son représentant légal;
- c) si le sujet n'a pas encore atteint l'âge de 12 ans: sans le consentement du représentant légal;
- d) si le sujet n'est pas en mesure d'apprécier raisonnablement ses intérêts en la matière: sans le consentement de son représentant légal, du conjoint ou de toute autre personne avec laquelle le sujet partage son existence.

2. Avant de demander le consentement, l'expérimentateur veille à ce que le sujet de l'expérimentation soit informé:

- a. du but, de la nature et de la durée de l'expérimentation;
- b. des risques que l'expérimentation peut comporter pour la santé du sujet;
- c. des risques que l'interruption de l'expérimentation peut comporter pour sa santé;
- d. des désagréments que l'expérimentation pourrait lui occasionner;
- e. de la teneur de l'avis visé à l'article 3.

3. Dans le cas où l'expérimentation est réalisée sur une personne comme visé au 1^{er} paragraphe, sous b, c ou d, l'information est également fournie au représentant légal, ou au conjoint ou à la personne avec laquelle l'intéressé partage son existence.
4. L'information est fournie de manière telle qu'il est raisonnablement certain que l'intéressé en a compris la teneur. Sur demande, l'information est fournie par écrit ou bien l'information donnée oralement est confirmée par écrit.
5. Les modalités d'exécution des dispositions du présent article sont consignées dans le protocole de la recherche.

Article 7

Celui qui a donné le consentement, visé à l'article 5, 1^{er} paragraphe peut, sans donner de motif, l'annuler à tout moment. Il n'est pas redevable de dommages-intérêts pour cette annulation.

Section 4. Responsabilité

Article 8

1. L'expérimentateur est responsable des dommages occasionnés par l'expérimentation, dans la mesure où, sur la base de l'objet de l'expérimentation, il n'était pas établi avec certitude ou quasi-certitude que ces dommages en résulteraient. En cas d'un tel dommage, les articles 1406 et 1407 du Code civil néerlandais s'appliquent par analogie aux personnes pouvant faire valoir des droits à dommages-intérêts ainsi qu'à l'évaluation du dommage.

2. Si l'expérimentateur agit sur ordre d'un tiers autrement que dans le cadre d'un contrat de travail, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à celui qui a donné ordre.
3. Dans la mesure où, aux fins d'exécution d'une expérimentation des actes ont lieu dans un hôpital, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à cet hôpital.
4. Dans la mesure où aux fins d'exécution d'une expérimentation des actes médicaux ont lieu avec l'intervention d'une entreprise prestataire de services, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à cette entreprise.

Section 5. Assurances

Article 9

1. L'expérimentation n'est pratiquée que si, au moment où commence l'expérimentation, il a été conclu une assurance qui couvre la responsabilité des personnes, établissements et entreprises visés à l'article 8.
2. Des règles plus précises concernant l'assurance et le montant de la somme à assurer pourront être fixées par règlement d'administration publique.
3. Les modalités d'exécution du premier paragraphe sont consignées dans le protocole de la recherche.
4. Le premier paragraphe ne s'applique pas à l'exécution d'expérimentations dans le cadre de services, d'institutions ou d'entreprises de l'État.

Section 6. Respect des obligations

Article 10

1. L'obligation de veiller à l'observation des articles 2, 3, 4 et 9 incombe à celui qui pratique l'expérimentation.
2. L'obligation mentionnée au premier paragraphe incombe dans les cas visés à l'article 8, paragraphes 2, 3 et 4, également aux personnes, établissements et entreprises mentionnés dans lesdits paragraphes.

Section 7. Autres obligations de l'expérimentateur

Article 11

Si une expérimentation se déroule autrement que prévu dans le protocole de la recherche, l'expérimentateur en informe immédiatement la commission qui, conformément à l'article 3, a émis un avis sur le protocole de la recherche, et demande un nouvel avis. Jusqu'au moment où ce nouvel avis sera émis, l'exécution de l'expérimentation est suspendue, à moins que les conséquences pour la santé du sujet ne s'y opposent.

Article 12

L'expérimentateur veille à ce que le sujet de l'expérimentation soit informé de ses droits conformément aux dispositions des articles 7, 8 et 13 ainsi que du déroulement de l'expérimentation. Sur demande, les renseignements fournis sont complétés. Les dispositions de l'article 5, paragraphes 3 et 4, s'appliquent.

Article 13

L'expérimentateur veille à ce que la vie privée du sujet soit le plus possible protégée pendant la réalisation de l'expérimentation.

Article 14

L'expérimentateur veille à ce que, avant le début d'une expérimentation, ceux dont la participation professionnelle est requise pour la réalisation de l'expérimentation soient informés de la nature et du but de cette expérimentation.

Section 8. Les commissions; la Commission centrale

Article 15

1. Il existe une commission centrale pour les expérimentations médicales. Elle se compose de 13 membres au plus.
2. La Commission centrale se compose obligatoirement de personnes qui sont spécialisées dans le domaine de la médecine, de la pharmacologie, des soins infirmiers, des sciences du comportement, du droit, de la méthodologie de la recherche scientifique et de l'éthique ainsi que d'une ou plusieurs personnes qui sont censées défendre les intérêts des sujets d'expérimentation.
3. Les membres, dont le président, et les membres suppléants de la Commission centrale sont nommés par Notre Ministre pour la durée de 6 ans.
4. Notre Ministre fixe le nombre de membres et de membres suppléants qu'il juge nécessaire, étant entendu que les membres qui sont spécialistes dans le domaine de la médecine, de la pharmacologie et des sciences du comportement ne représentent pas plus de la moitié du nombre total de membres de la Commission centrale.

5. La Commission centrale désigne en son sein un ou plusieurs suppléants du président.
6. Le mandat des membres et des membres suppléants peut être renouvelé. A leur demande, Notre Ministre met fin à leurs fonctions avant l'expiration du mandat.
7. Les membres et les membres suppléants peuvent, autrement qu'à leur demande personnelle et avant l'expiration de leur mandat, être relevés de leurs fonctions par Notre Ministre:
 - a. s'ils ne remplissent pas de façon satisfaisante les obligations qui découlent pour eux de leur qualité de membre de la Commission centrale;
 - b. si, en raison de leur état de santé physique ou mentale, ils doivent être considérés comme ayant perdu la capacité de remplir leurs fonctions.
8. Les membres et les membres suppléants sont en tous les cas relevés de leurs fonctions lorsqu'ils atteignent l'âge de 70 ans.

Article 16

Un secrétaire est adjoint, par Notre Ministre, à la Commission centrale. Dans l'exercice de ses fonctions, ce secrétaire est uniquement responsable devant la Commission centrale.

Article 17

1. La Commission centrale peut agréer des commissions qui sont chargées d'évaluer les expérimentations conformément aux dispositions de la présente loi ou prises en vertu de cette dernière.
2. N'est susceptible d'être agréée qu'une commission:
 - a. qui est composée de la manière visée à l'article 15, deuxième paragraphe, étant entendu que les membres qui sont spécialisés dans les domaines

mentionnés à l'article 15, 4^e paragraphe, ne représentent pas plus de la moitié du nombre total de membres de la Commission;

- b. dont les activités en matière d'expérimentation ne sont pas, d'après son règlement, limitée en ce qui concerne la nature des expérimentations;
- c. dont le règlement précise dans quelle circonscription géographique ou pour quelle catégorie d'institutions elle exerce ses activités.

Article 18

- 1. La Commission centrale porte sans délai à la connaissance de Notre Ministre un agrément comme visé à l'article 17, premier paragraphe.
- 2. Notre Ministre veille à ce qu'il soit fait mention au Journal officiel des Pays-Bas (*Nederlandse Staatscourant*) d'un agrément comme visé à l'article 17, premier paragraphe.

Article 19

Une commission agréée en vertu de l'article 17 communique par écrit à la Commission centrale toute modification de son règlement.

Article 20

- 1. La commission envoie à la Commission centrale copie de tout avis émis conformément à l'article 3 ainsi que du protocole de la recherche concerné ou des parties essentielles de ce protocole.
- 2. La commission établit chaque année avant le 1^{er} avril un rapport des travaux qu'elle a effectués au cours de l'année civile écoulée. Ce rapport est transmis à la

Commission centrale et sera par ailleurs mis en vente libre au prix coûtant par la Commission.

3. La commission fournit à la Commission centrale toute coopération qui est raisonnablement requise pour l'exécution de sa tâche.

Article 21

La Commission centrale enregistre les documents qui lui sont envoyés conformément à l'article 19.

Article 22

1. La Commission centrale contrôle les travaux des commissions. Elle peut établir des directives en ce qui concerne les travaux que les commissions doivent effectuer conformément à la présente loi. Notre Ministre veille à ce que ces directives soient publiées au Journal officiel des Pays-Bas.
2. La Commission centrale présente, sur demande ou de sa propre initiative, un avis à Notre Ministre sur l'exécution de la présente loi. Elle tient les documents préparatoires relatifs à ces avis à la disposition de Notre Ministre.
3. La Commission centrale peut, sur demande, conseiller la Seconde Chambre des Etats généraux au sujet de propositions de loi en la matière présentées par cette dernière.

Article 23

1. La Commission centrale annule un agrément donné à une commission si cette dernière:
 - a. ne satisfait plus aux conditions posées à l'article 16, deuxième paragraphe, en vue de l'obtention de l'agrément;

- b. ne satisfait pas entièrement aux obligations qui résultent pour elle de l'application adéquate de la présente loi.
- 2. La Commission centrale peut en outre annuler un agrément si:
 - a. la commission a examiné, au cours des trois dernières années civiles, un nombre d'expérimentations inférieur au nombre qui peut être fixé à cet effet par la Commission centrale;
 - b. par suite d'une modification du règlement de la commission, l'exécution adéquate des travaux dont elle est chargée conformément à la présente loi n'est raisonnablement plus assurée.
 - 3. La décision d'annuler un agrément n'est prise qu'après que la commission ait été entendue par la Commission centrale.
 - 4. La décision d'annulation est communiquée par écrit à la commission. L'article 17, deuxième paragraphe s'applique par analogie.

Article 24

Notre Ministre peut fixer des directives concernant l'exécution de la tâche de la Commission centrale. Il veille à ce que de telles directives soient publiées au Journal officiel des Pays-Bas.

Article 25

- 1. La Commission centrale soumet à Notre Ministre, chaque année avant le 1^{er} avril, un rapport des travaux qu'elle a effectués au cours de l'année civile écoulée. Ce rapport est publié et sera en vente libre au prix coûtant. Les dispositions de l'article 19, deuxième paragraphe, troisième phrase s'appliquent.

2. La Commission centrale soumet à Notre Ministre dans chaque période de quatre ans un rapport analysant le fonctionnement de la Commission centrale et présentant, le cas échéant, des propositions quant aux modifications souhaitables.

Section 9. Dispositions complémentaires

Article 26

Les inspecteurs de la santé publique désignés à cet effet par Notre Ministre ainsi que les agents du Service national de contrôle de la santé publique travaillant sous leurs ordres sont chargés du contrôle de l'observation des dispositions de la présente loi ou prises en vertu de cette dernière.

.....

Article 30

1. Si des circonstances exceptionnelles l'exigent, les dispositions de l'article 17, deuxième paragraphe sous a et de l'article 23, premier paragraphe sous a, peuvent, par décret royal pris sur proposition de Notre Premier Ministre être mises hors d'application à l'égard des commissions qui sont chargées d'examiner des expérimentations dans le cadre de recherches en vue de la protection contre des moyens de combat, dans la mesure où ces expérimentations sont réalisées avec des personnes appartenant au personnel militaire.
2. Chaque fois qu'un décret comme visé au premier paragraphe est pris, un projet de loi relatif à la durée de la mise hors d'application est présenté sans délai aux Etats généraux.
3. En cas de retrait ou de rejet du projet de loi, les articles concernés entrent à nouveau en application à compter du quatorzième jour suivant le retrait ou le rejet.

4. Sur proposition de Notre Premier Ministre, les articles concernés peuvent, à tout moment, être entièrement remis en application en vertu d'un décret royal.
5. Un décret pris en exécution du premier ou du quatrième paragraphe est publié au Bulletin des lois et des décrets royaux. Il n'entre en vigueur qu'après sa publication audit bulletin ou sa publication selon une procédure à déterminer par Notre Premier Ministre.

Section 10. Dispositions pénales

Article 31

1. Est puni d'un emprisonnement d'un an au maximum ou d'une amende de la quatrième catégorie celui qui agit en infraction à l'interdiction énoncée à l'article 5 ou à celle énoncée à l'article 6.
2. Est puni d'une amende de la quatrième catégorie celui qui ne respecte pas l'obligation de veiller à l'observation des articles 2, 3, 4 ou 9 ou à une des obligations énoncées à la section 7.
3. Le fait punissable visé au premier paragraphe est un délit; les faits punissables visés au deuxième paragraphe sont des infractions.

Section 11. Dispositions transitoires et finales

....

Article 33

La présente loi pourra être citée en tant que: Loi relative aux expérimentations médicales.

Mandons et ordonnons que les présentes soient publiées au Bulletin des Lois et des Décrets royaux et que tous les départements ministériels, les autorités, les corps constitués et les fonctionnaires concernés veillent à la stricte exécution de cette loi.

Le Secrétaire d'Etat au
Bien-être, à la Santé et
à la Culture,

D. 7. I R L A N D A.

TEXTO 1.

"Control of Clinical Trials Act, 1987: An act to provide for control over the administration of one or more substances or preparations to persons for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of such substances or preparations on those persons where such administration may have pharmacological or harmful effect, to provide for Ethics Committees in relation to the foregoing and to provide for other matters connected with the matters aforesaid, 22nd December 1987, No. 28 of 1987 (Dublin Stationery Office)".

Ley de Control de Ensayos Clínicos: Ley para el control de la administración de una o más sustancias o preparaciones a humanos con el propósito de comprobar los efectos (incluyendo la farmacocinética) en personas en las que la administración de tales sustancias o preparaciones pueda ocasionar un efecto farmacológico o perjudicial, de la actuación de Comités Éticos en esta materia y de otros asuntos relacionados con estas materias; 22 de diciembre de 1987, No. 28 de 1987, Dublín.



Number 28 of 1987

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

ARRANGEMENT OF SECTIONS

Section

1. Interpretation.
2. Restriction on application of Act, etc.
3. Application to undertake clinical trial.
4. Grant of, or refusal to grant, permission to undertake clinical trial.
5. Amendment of permission to undertake clinical trial.
6. Conducting of clinical trial.
7. Revocation of permission to undertake clinical trial.
8. Ethics committees.
9. Participants in clinical trial.
10. Security for compensation.
11. Information on clinical trials and reports.
12. Incorrect or misleading information, etc.

**BAILE ÁTHA CLIATH:
ARNA FHOILSIÚ AG OIFIG AN tSOLÁTHAIR.**

Le ceannach díreach ón
**OIFIG DHÍOLTA FOILSEACHÁN RIALTAIS, TEACH SUN ALLIANCE,
SRÁID THEACH LAIGHEAN, BAILE ÁTHA CLIATH 2.
nó trí aon díoltóir leabhar.**

**DUBLIN:
PUBLISHED BY THE STATIONERY OFFICE.**

**To be purchased through any Bookseller, or directly from the
GOVERNMENT PUBLICATIONS SALE OFFICE, SUN ALLIANCE HOUSE,
MOLESWORTH STREET, DUBLIN 2.**

£1.85

Section

13. Offences.
 14. Onus of proof of pharmacological or harmful effect.
 15. Penalties.
 16. Fees.
 17. Regulations.
 18. Expenses.
 19. Short title and commencement.
-

ACTS REFERRED TO

Dentists Act, 1985	1985, No. 9
Medical Practitioners Act, 1978	1978, No. 4
Petty Sessions (Ireland) Act, 1851	1851, c. 93
Pharmacy Acts, 1875 to 1977	
Public Offices Fees Act, 1879	1879, c. 58



Number 28 of 1987

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

AN ACT TO PROVIDE FOR CONTROL OVER THE ADMINISTRATION OF ONE OR MORE SUBSTANCES OR PREPARATIONS TO PERSONS FOR THE PURPOSE OF ASCERTAINING THE EFFECTS (INCLUDING KINETIC EFFECTS) OF THE ADMINISTRATION OF SUCH SUBSTANCES OR PREPARATIONS ON THOSE PERSONS WHERE SUCH ADMINISTRATION MAY HAVE A PHARMACOLOGICAL OR HARMFUL EFFECT, TO PROVIDE FOR ETHICS COMMITTEES IN RELATION TO THE FOREGOING AND TO PROVIDE FOR OTHER MATTERS CONNECTED WITH THE MATTERS AFORESAID.

[22nd December, 1987]

BE IT ENACTED BY THE OIREACHTAS AS FOLLOWS:

1.—(1) In this Act except where the context otherwise requires— Interpretation.

“administered”, in relation to substances and preparations, means the administration either directly or indirectly to a person of one or more substances or preparations by introduction into the body (whether orally, by injection or in any other way) or by external application (whether by direct contact with the body or not) and a reference to the administration to a person of one or more substances or preparations shall be construed accordingly;

“clinical trial” shall be construed in accordance with *section 6*;

“conduct a clinical trial” has the same meaning as it has in *section 6*;

“ethics committee” shall be construed in accordance with *section 8*;

“the Minister” means the Minister for Health;

“participant”, in relation to a clinical trial, means a person to whom one or more substances or preparations are administered in the course of the clinical trial;

“registered dentist” means a person registered in the Register of Dentists established under the Dentists Act, 1985;

“registered medical practitioner” means a person registered in the General Register of Medical Practitioners established under the Medical Practitioners Act, 1978.

(2) In this Act, a reference to a section is to a section of this Act

and a reference to a subsection or paragraph is to the subsection or paragraph of the provision in which the reference occurs, unless it is indicated that a reference to some other enactment or provision, as may be appropriate, is intended.

Restriction on
application of Act,
etc.

2.—(1) (a) The provisions of this Act shall not apply in respect of 5
any clinical trial which is being conducted at the
commencement of this Act.

(b) Where any arrangements to undertake or to conduct
a clinical trial were or were being made before the
commencement of this Act and where *paragraph (a)* 10
does not apply, then such arrangements shall, for the
purpose of an application under *section 3*, be treated
as if they had not been made otherwise than in accord-
ance with that section.

(2) Where a person proposes to arrange for the conducting of a 15
clinical trial or to conduct a clinical trial and there is in force in respect
of the substance or preparation concerned a product authorisation
granted under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement
and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984), then the provisions
of *sections 3 to 11* shall not apply where— 20

(a) the National Drugs Advisory Board—

(i) have been notified in writing of the proposal, and

(ii) are satisfied with the composition of a committee
appointed to consider the justification for conducting
the proposed clinical trial and the circumstances 25
under which the proposed trial is to be conducted,
and

(iii) have received such information, evidence, documents,
samples or other materials that they may have, not
later than 4 weeks after being so notified, requested 30
in relation to the proposed clinical trial.

and

(b) the conditions under which the product authorisation was
granted are complied with in respect of the substance or
preparation concerned. 35

(3) Where a person proposes to arrange for the conducting of a
clinical trial or to conduct a clinical trial, and

(a) there is in force in respect of the substance or preparation
concerned a product authorisation granted under the
Medical Preparations (Licensing, Advertisement and 40
Sale) Regulations, 1984, and

(b) the purpose of the clinical trial is to determine the effect of
a new use for the substance or preparation concerned,

then the provisions of *sections 3 to 6* and *sections 8 to 11* shall not
apply where— 45

(i) the National Drugs Advisory Board have been notified
in writing of the proposal and have, not later than 6
weeks after being so notified, made a recom-
mendation to the Minister on the proposal, and

(ii) the Minister has granted permission for the proposed trial to be undertaken, and

5 (iii) in respect of the substance or preparation concerned, the conditions relating to dosage form contained in the product authorisation so granted are complied with when the clinical trial is being conducted and the dosage administered in each case does not exceed that specified in the said authorisation.

10 3.—(1) A person who proposes to arrange for the conducting of a clinical trial shall apply to the Minister for permission to make such arrangements before the trial is undertaken and every application for such permission shall be accompanied by—

Application to undertake clinical trial

- (a) the name, address and description of the applicant,
- 15 (b) sufficient information to enable a scientific evaluation to be made of the proposed clinical trial and of the substance or preparation which it is proposed to administer in the course of that trial,
- (c) the identity (which includes the qualifications of each member) of the ethics committee,
- 20 (d) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial,
- (e) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- 25 (f) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (g) such further information, evidence, documents, samples and other materials as may be necessary to indicate the nature of the trial, and
- 30 (h) the appropriate fee (if any) specified by the Minister by virtue of *section 16*.

35 (2) Where an application has been made in accordance with *subsection (1)* the Minister may, at any time before he makes a decision for the purpose of *section 4* and whether or not he has approved of the proposed ethics committee, request such further information, evidence, documents, samples and other materials as may in his opinion assist him in making such a decision.

40 (3) An application under this section may be made at any time after the passing of this Act, but any application made before the day appointed by the Minister under *section 19 (2)* shall, for the purpose of *subsection (1)*, be treated as if it had been made on that day.

(4) In this section "arrange for the conducting of a clinical trial" does not include any measures taken for the purpose of an application under this section.

45 4.—(1) Where in relation to a proposal to arrange for the conducting of a clinical trial—

Grant of, or refusal to grant, permission to undertake clinical trial.

[1987.] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

(a) an application has been made in accordance with *section 3 (1)*, and

(b) any request made under *section 3 (2)* has been complied with.

then, the Minister, after consultation with the National Drugs Advisory Board, shall, not later than 12 weeks after the application has been so made or such request has been so complied with (whichever is the later)—

(i) grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken in accordance with the application, or

(ii) grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken in accordance with the application subject to such modifications or conditions as he may specify, or

(iii) refuse to grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken.

(2) (a) Where under *subsection (1)* the Minister grants permission for a proposed clinical trial to be undertaken (with or without modifications or conditions), then the trial shall not be conducted until the ethics committee for the trial has given its approval in accordance with *section 8 (2)*.

(b) Where under *subsection (1)* the Minister refuses to grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken, then the Minister shall, when so refusing, inform the applicant of the grounds for such refusal.

Amendment of permission to undertake clinical trial.

5.—(1) Where, in relation to a subsisting permission granted by the Minister under *section 4* (whether or not previously amended by virtue of this section), it is proposed to do, or refrain from doing, any act in relation to the proposed clinical trial or the clinical trial (as the case may be) otherwise than in accordance with the permission, then the person who applied for the permission shall make an application to the Minister for an amendment thereof and the Minister shall, after consultation with the National Drugs Advisory Board and not later than 6 weeks after the application for the amendment was so made, either agree or not agree to the amendment of the permission.

(2) Where under *subsection (1)* the Minister agrees to an amendment, it shall not be acted upon—

(a) in the case of a proposed clinical trial, until the ethics committee for the proposed trial has given its approval to the proposed trial (as so amended) in accordance with *section 8 (2)*.

(b) in the case of a clinical trial which has been approved by the ethics committee—

(i) until the committee has given its approval to the amendment, and

(ii) in respect of each person to whom one or more substances or preparations are to be administered, until the person who has given or gives his consent in accordance with *section 9* has been made aware of

such matters (if any) as the committee considers he should be made aware of having regard to the amendment.

6.—(1) A person shall not conduct a clinical trial unless—

- 5 (a) he is a registered medical practitioner or a registered dentist;
- (b) there is a subsisting permission granted by the Minister under section 4 in respect of the trial; and
- 10 (c) the provisions of section 4 (2) (a) or 5 (2) (a), as the case may be, have been complied with.

(2) In this section—

15 “conduct a clinical trial” means the conducting of a systematic investigation or series of investigations for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of one or more substances or preparations on persons where such administration may have a pharmacological or harmful effect, but does not include the conducting of such a systematic investigation or series of investigations as aforesaid—

(a) where

- 20 (i) the administration of one or more substances or preparations, as the case may be, is on a patient in the ordinary course of medical practice (in the case of a registered medical practitioner) or of dental practice (in the case of a registered dentist) and
- 25 (ii) the principal purpose of that administration is the welfare of the patient.

or

- 30 (b) where the substance or preparation concerned is to be administered to persons undergoing a course of training leading to a qualification which will entitle such a person to be registered as a registered medical practitioner or as a registered dentist or as a registered pharmaceutical chemist and where it is to be administered as part of such a course of training, or
- 35 (c) for the purpose of examining the nutritional effect of the substance or preparation concerned where that substance or preparation is a normal dietary constituent;

40 “registered pharmaceutical chemist” means a person registered in the Register of Pharmaceutical Chemists for Ireland maintained under the Pharmacy Acts, 1875 to 1977.

7.—The Minister may, at any time and after consultation with the National Drugs Advisory Board, revoke a permission granted under this Act to undertake a clinical trial if he is of the opinion that—

Revocation of permission to undertake clinical trial.

- 45 (a) the trial or any part thereof is being conducted in a manner which is not in accordance with the permission; or
- (b) for any other reason, the trial should not continue.

and he shall communicate the reason for his revocation of the permission to the person who had been granted the permission.

Ethics committees.

8.—(1) Where the Minister is satisfied that a proposed ethics committee for a clinical trial is competent to consider the justification for conducting the proposed clinical trial and the circumstances under which it is to be conducted, he shall give his approval of the proposed committee, which shall thereupon become the ethics committee for the proposed clinical trial and, where the ethics committee gives its approval in accordance with *subsection (2)*, for the clinical trial. 5

(2) The ethics committee for a proposed clinical trial shall consider the justification for conducting the proposed trial and the circumstances under which it is proposed to be conducted and, where the committee considers that the proposed trial is justified and it is satisfied with those circumstances, it shall give its approval to the conducting of the proposed trial and the person who is arranging for the conducting of the proposed trial shall communicate such approval to the Minister in writing. 10 15

(3) For the purposes of *subsection (2)*, the ethics committee shall not consider the proposed clinical trial justified unless it is satisfied that the risks to be incurred by participants would be commensurate with the objectives of the trial. 20

(4) Without prejudice to the generality of *subsection (2)*, the ethics committee for a proposed clinical trial shall, in considering the circumstances under which the proposed trial is to be conducted, have regard to the following matters: 25

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure;
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him: 30
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants;
- (d) the procedures proposed for compliance with *section 9*;
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial: 35
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial;
- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial: 40
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited;
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant: 45
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial;

- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential;
 - (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial;
 - (m) such other matters as may be prescribed by regulations made by the Minister under this Act.
- (5) The composition of the ethics committee may at any time be changed with the approval of the Minister.
- 10 **9.—(1)** A person shall not be a participant in a clinical trial unless a consent to such participation has been given in accordance with this section. Participants in clinical trial.
- (2) Subject to *subsection (7)*, a consent to participation in a clinical trial shall not be valid unless given in writing and signed by the person
- 15 who is to be the participant in the trial.
- (3) Any consent given for the purposes of this section shall not be valid unless—
- (a) the person so consenting is capable of comprehending the nature, significance and scope of his consent, and
 - 20 (b) it is obtained by or on behalf of the person conducting the clinical trial.
- (4) The person conducting the clinical trial shall ensure that every person shall, before giving his consent in accordance with this section, be made aware of the following matters—
- 25 (a) the objectives of the trial,
 - (b) the manner in which the substance or preparation is to be administered,
 - (c) the risks and any discomfort involved in, and the possible side-effects of, the trial,
 - 30 (d) whether or not a pharmacologically inactive substance or preparation is to be administered to some persons in respect of each of whom a consent has been given to being a participant in the trial in accordance with this section,
 - (e) such other matters (if any) as may be—
- 35 (i) prescribed by regulations made by the Minister under this Act, or
 - (ii) specified in the permission granted by the Minister under *section 4*.
- (5) Unless otherwise provided for by virtue of the permission
- 40 granted by the Minister under *section 4* or of any amendment to that permission agreed to by him under *section 5*, a clinical trial shall not be conducted on any person within the period of 6 days after the day on which the provisions of *section 9 (4)* have been complied with in respect of such person.
- 45 (6) Any person who has given his consent in accordance with this

section may withdraw it at any time and no contractual liability shall be incurred by such person from such withdrawal.

(7) Where it is proposed to conduct a clinical trial on any person suffering from an illness, the remedy for or alleviation of which constitutes an objective of the trial, the following provisions shall apply: 5

(a) where such a person is capable of comprehending the nature, significance and scope of a consent to be given for the purposes of this section but is physically unable to give such consent in accordance with *subsection (2)*, his consent clearly given in any other manner shall be sufficient where it is so given, in the presence of two witnesses present at the same time, to a registered medical practitioner who is treating him for that illness and where the consent is expressed in writing and is attested by the signatures of both witnesses: 10 15

(b) where such a person is incapable of comprehending the nature, significance and scope of a consent to be given for the purposes of this section, that person may be a participant in a clinical trial only if a written and signed consent is given for such a participation by a person or persons, independent of the person who applied to undertake or is conducting the trial, who in the opinion of the ethics committee is or are competent to give a decision on such a participation: 20 25

Provided that a clinical trial to which this subsection relates may be conducted only if the substance or preparation under trial is to be administered for the purpose of saving the life of such a person, restoring his health, alleviating his condition or relieving his suffering.

(8) No person shall offer or cause to be offered to a person for becoming or being a participant in a clinical trial any inducement or reward (whether monetary or otherwise) unless provided for by the permission to undertake the clinical trial. 30

Security for
compensation.

10.—(1) A person shall not—

(a) conduct a clinical trial, or 35

(b) administer any substance or preparation for the purpose of a clinical trial,

unless such person establishes to the satisfaction of the ethics committee that he can provide sufficient security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial. 40

(2) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening *subsection (1)* to show that he reasonably believed that the provisions of that subsection had been complied with.

Information on
clinical trials and
reports.

11.—(1) Every person who conducts a clinical trial shall— 45

(a) in respect of any place under his control which the Minister reasonably believes is being or has been used in connection with the trial, permit any person, duly authorised by the Minister, to inspect such place for the purpose of

determining whether or not the permission to undertake the trial is being or was complied with.

5 (b) comply with any request for information in relation to the progress of the trial which the Minister or any person duly authorised by him may from time to time request; and

(c) upon becoming aware of or suspecting any adverse reaction affecting a participant as a consequence of the trial being conducted, forthwith report that fact to the Minister.

10 (2) Every person, other than the person conducting the trial, who administers a substance or preparation for the purpose of a clinical trial shall, upon becoming aware of or suspecting any adverse reaction as a consequence of the substance or preparation being administered, forthwith report that fact to the person conducting the trial.

15 12.—(1) No person shall provide or cause to be provided to another person any information, evidence, documents, samples or other materials— Incorrect or misleading information, etc.

(a) for the purpose of an application to undertake a clinical trial, or

(b) in relation to a clinical trial,

20 which are incorrect or misleading.

(2) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening *subsection (1)* to show that he reasonably believed that the information, evidence, documents, samples or other materials to which the prosecution relates were correct and not misleading.

25 13.—(1) (a) Subject to *paragraph (b)*, any person who contravenes (by act or omission) any provision of this Act or any regulation under this Act or of any permission to which this Act relates shall be guilty of an offence under this section. Offences

30 (b) It shall be a good defence to a prosecution for an offence under this section relating to the administration by a person of one or more substances or preparations to show that the substances or preparations were administered for the purpose of providing emergency medical or dental treatment.

35 (2) (a) Subject to *paragraph (b)*, where an offence under *subsection (1)* is committed by a body corporate, every person who at the time of the commission of the offence was a director, manager, secretary or other officer of the body corporate shall, as well as the body corporate, be guilty of an offence under this section and shall be liable to be proceeded against and punished accordingly.

40 (b) It shall be a good defence to a prosecution for an offence under *paragraph (a)* for a person to show that the offence was committed without his knowledge and that he exercised all due diligence to prevent the

[1987.] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

commission of the offence as he ought to have exercised, having regard to the nature of his position as director, manager, secretary or other officer and to all the circumstances.

(3) Notwithstanding section 10 (4) of the Petty Sessions (Ireland) Act, 1851, summary proceedings for an offence under this section may be instituted within 12 months from the date of the offence. 5

Onus of proof of pharmacological or harmful effect.

14.—Where, in a prosecution for an offence under *section 13*, it is alleged in respect of one or more substances or preparations that they have been or were intended to be administered to persons for the purpose of a clinical trial, it shall be presumed, until the contrary is shown by the person charged, that they may have a pharmacological or harmful effect if so administered. 10

Penalties.

15.—A person guilty of an offence under *section 13* shall be liable—

(a) on summary conviction, to a fine not exceeding £1,000 or, at the discretion of the court, to imprisonment for a term not exceeding 12 months, or to both, or 15

(b) on conviction on indictment, to a fine not exceeding £10,000 or, at the discretion of the court, to imprisonment for a term not exceeding 3 years, or to both. 20

Fees.

16.—(1) The Minister may, with the consent of the Minister for Finance, specify—

(a) the scale of fees payable in respect of notifications or applications made under this Act, and

(b) such charges as he considers appropriate in relation to any matter connected with a notification or an application made or a permission granted under this Act. 25

(2) All fees and charges under this Act shall be taken and collected in such manner as the Minister for Finance may from time to time direct and shall be paid into, or disposed of for the benefit of, the Exchequer in accordance with the directions of the Minister for Finance. 30

(3) The Public Offices Fees Act, 1879, shall not apply in respect of fees payable pursuant to this Act.

Regulations.

17.—(1) The Minister may make such regulations as appear to him to be necessary or expedient to implement the provisions of this Act. 35

(2) Any regulation made by the Minister under this Act may contain such incidental or consequential provisions as appear to the Minister to be necessary or expedient for the purpose of implementing the provisions of this Act. 40

(3) Every regulation made by the Minister under this Act shall be laid before each House of the Oireachtas as soon as may be after it is made and, if a resolution annulling the regulation is passed by either such House within the next 21 days on which that House has sat after the regulation is laid before it, the regulation shall be annulled accordingly, but without prejudice to the validity of anything previously done thereunder. 45

[1987] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

18. —The expenses incurred by the Minister in the administration Expenses
of this Act shall, to such extent as may be sanctioned by the Minister
for Finance, be paid out of moneys provided by the Oireachtas.

19. (1) This Act may be cited as the Control of Clinical Trials Short title and
Act, 1987. commencement

(2) This Act, other than sections 16 to 18 and this section and so
much of sections 1 to 15 as are necessary to give effect to section 3
(4), shall come into operation on such day as the Minister shall by
order appoint.

TEXTO 2.

"Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990: an Act to amend and extend the control of clinical trials Act, 1987, to provide certain legal immunities for the National Drugs Advisory Board in the exercise of it's functions and to provide for matters connected therewith", 11th july, 1990; No. 17 of 1990. Dublin Stationery Office".

Ley de Control de Ensayos clínicos y medicamentos, 1990: ley por la que se modifica y amplía la Ley de control de ensayos clínicos, 1987, para la inmunidad legal del Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) en el ejercicio de sus funciones y de asuntos relacionados.



Number 17 of 1990

CONTROL OF CLINICAL TRIALS AND DRUGS ACT, 1990

ARRANGEMENT OF SECTIONS

Section

1. Definition.
2. Amendment of section 6 of Act of 1987.
3. Obligations to have security.
4. Amendment of section 13 of Act of 1987.
5. Immunities.
6. Short title, construction and collective citation.

ACT REFERRED TO

Control of Clinical Trials Act, 1987

1987, No. 28

BAILE ÁTHA CLIATH:
ARNA FHOILSIÚ AG OIFIG AN tSOLÁTHAIR.

Le ceannach díreach ón
OIFIG DHÍOLTA FOILSEACHÁN RIALTAIS, TEACH SUN ALLIANCE,
SRÁID THEACH LAIGHEAN, BAILE ÁTHA CLIATH 2,
nó trí aon díoltóir leabhar.

DUBLIN:
PUBLISHED BY THE STATIONERY OFFICE.

To be purchased through any Bookseller, or directly from the
GOVERNMENT PUBLICATIONS SALE OFFICE, SUN ALLIANCE HOUSE,
MOLESWORTH STREET, DUBLIN 2.



Number 17 of 1990

CONTROL OF CLINICAL TRIALS AND DRUGS ACT, 1990

AN ACT TO AMEND AND EXTEND THE CONTROL OF
CLINICAL TRIALS ACT, 1987, TO PROVIDE CERTAIN
LEGAL IMMUNITIES FOR THE NATIONAL DRUGS
ADVISORY BOARD IN THE EXERCISE OF ITS FUNC-
TIONS AND TO PROVIDE FOR MATTERS CONNECTED
THEREWITH. [11th July, 1990]

BE IT ENACTED BY THE OIREACHTAS AS FOLLOWS:

Definition.

1.—In this Act “the Act of 1987” means the Control of Clinical
Trials Act, 1987.

Amendment of
section 6 of Act of
1987.

2.—In subsection (2) of section 6 of the Act of 1987, the definition
of “conduct a clinical trial” is hereby amended by the substitution for
subparagraph (ii) of paragraph (a) of the following:

“(ii) the principal purpose of that administration is to prevent
disease in or to save the life, restore the health, alleviate
the condition or relieve the suffering of, the patient.”,

and the said definition, as so amended, is set out in the Table to this
section.

TABLE

20

“conduct a clinical trial” means the conducting of a systematic invest-
igation or series of investigations for the purpose of ascertaining the
effects (including kinetic effects) of the administration of one or more
substances or preparations on persons where such administration may
have a pharmacological or harmful effect, but does not include the
conducting of such a systematic investigation or series of investigations
as aforesaid—

(a) where

(i) the administration of one or more substances or prep-
arations, as the case may be, is on a patient in the
ordinary course of medical practice (in the case of a

registered medical practitioner) or of dental practice
(in the case of a registered dentist) and

- 5 (ii) the principal purpose of that administration is to prevent disease in, or to save the life, restore the health, alleviate the condition or relieve the suffering of, the patient,

or

- 10 (b) where the substance or preparation concerned is to be administered to persons undergoing a course of training leading to a qualification which will entitle such a person to be registered as a registered medical practitioner or as a registered dentist or as a registered pharmaceutical chemist and where it is to be administered as part of such a course of training, or

- 15 (c) for the purpose of examining the nutritional effect of the substance or preparation concerned where that substance or preparation is a normal dietary constituent;

3.—The Act of 1987 is hereby amended by the substitution for section 10 of the following: Obligations to have security.

- 20 “10.—(1) A person shall not arrange for the conducting of a clinical trial unless such person establishes to the satisfaction of the Minister that there is available to that person security to provide for payments which, as a result of injury, loss or damage caused to any participant in the clinical trial by reason of negligence in the arrangement for the conducting of the clinical trial,
25 he shall become liable to pay to such participant by way of damages or costs.

- 30 (2) A person shall not conduct a clinical trial unless such person establishes to the satisfaction of the Minister that there is available to that person security to provide for payments which, as a result of injury, loss or damage caused to any participant in the clinical trial by reason of negligence in the conducting of the clinical trial, he shall become liable to pay to such participant by way of damages or costs.

- 35 (3) Nothing in this section shall be construed as requiring, by virtue of section 8, an ethics committee to have regard to any security for the purposes of subsection (1) or (2).

- 40 (4) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening either subsection (1) or (2) to show that he reasonably believed that the provisions of the subsection had been complied with.

(5) In this section ‘security’ includes a contract of insurance, a contract of indemnity, a guarantee, a surety, a warrant and a bond.”.

- 45 4.—Subsection (2) of section 13 of the Act of 1987 is hereby amended by the substitution for paragraph (a) of the following: Amendment of section 13 of Act of 1987.

“(a) subject to paragraph (b), where an offence under subsection (1) is committed by a body corporate or by a person purporting to act on behalf of a body corporate or on

behalf of an unincorporated body of persons, every other person who at the time of the commission of the offence was a director, manager, secretary or other officer (including a member of any committee of management or other controlling authority) of such body, as well as the body corporate or the person so purporting to act, shall be guilty of an offence and shall be liable to be proceeded against and punished as if he were guilty of the first-mentioned offence.”.

Immunities.

5.—(1) No action or other proceeding shall lie or be maintainable (except in the case of wilful neglect or default) against— 10

(a) the Minister,

(b) the National Drugs Advisory Board or any person acting as a member, officer or servant thereof,

(c) an ethics committee or any member thereof, 15

for the recovery of damages in respect of any injury to persons or property alleged to have been caused or contributed to by reason of or arising from the discharge of any of their functions imposed by or under the *Control of Clinical Trials Acts, 1987 and 1990*.

(2) No action or other proceeding shall lie or be maintainable (except in the case of wilful neglect or default) against— 20

(a) the National Drugs Advisory Board or any person acting as a member, officer or servant thereof, or

(b) a committee established under Article 18 of the National Drugs Advisory Board (Establishment) Order, 1966 (S.I. No. 163 of 1966), or any member thereof, 25

for the recovery of damages in respect of any injury to persons or property alleged to have been caused or contributed to by reason of or arising from the discharge of any of the Board's functions under Article 4 of the National Drugs Advisory Board (Establishment) Order, 1966. 30

Short title,
construction and
collective citation.

6.—(1) This Act may be cited as the Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990, and, other than section 5 (2), shall be construed together as one with the Act of 1987.

(2) This Act, other than section 5 (2), and the Act of 1987 may be cited together as the *Control of Clinical Trials Acts, 1987 and 1990*. 35

TEXTO 3.

"Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988 (Statutory Instrument No. 321 of 1988, Dublin Stationery Office)".

Orden S.I. 321 de 1988, en aplicación de la Ley de Control de Ensayos Clínicos de 1987.

Statutory Instrument

S.I. No. 321 of 1988

Control of Clinical Trials Act, 1987
(Commencement) Order, 1988

Dublin

Published by the Stationery Office

Pl. 6097

Price: 20s

S.I. No. 321 of 1988

Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement)
Order, 1988

The Minister for Health, in exercise of the powers conferred on him by subsection (2) of section 19 of the Control of Clinical Trials Act, 1987 (No. 28 of 1987), hereby orders as follows:-

1. This Order may be cited as the Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988.
2. So much of the Control of Clinical Trials Act, 1987 as is not in operation on the date of this Order shall come into operation on the 6th day of December, 1988.

L.S.

GIVEN under the Official Seal
of the Minister for Health this
6th day of December, 1988.

RORY O'HANLON

Minister for Health

EXPLANATORY NOTE

(This note is not part of the Instrument and does not purport to be a legal interpretation).

The effect of this Order is to bring the Control of Clinical Trials Act, 1987 in its entirety into operation on the 6th day of December, 1988.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

GUIDELINES

(These Guidelines do not constitute a legal document and do not purport to be a legal interpretation).

INTRODUCTION

Statutory control of clinical trials involving human participants is provided for in the Control of Clinical Trials Act, 1987 (No. 23 of 1987).

The purpose of these Guidelines is to assist persons who wish to arrange for the conduct of a clinical trial by

- describing the scope and manner of implementation of the control scheme set out in the Act,
- outlining the information and documentation required, where appropriate, to be submitted to the Minister for Health for approval before a clinical trial is permitted to start,
- specifying the procedures to be adopted for the purpose of compliance with the statutory requirements

1. SCOPE OF THE ACT

1.1 Persons who can conduct a clinical trial

Section 5(1) of the Act provides that a clinical trial may only be conducted by a person who is either a registered medical practitioner or a registered dentist.

1.2 Definition of "conduct a clinical trial"

Section 6(2) of the Act defines "conduct a clinical trial" as "the conducting of a systematic investigation or series of investigations for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of one or more substances or preparations on persons where such administration may have a pharmacological or harmful effect".

The definition of "conduct a clinical trial" provides that trials for purposes other than medicinal are covered.

The Act recognises that clinical trials may be for therapeutic or non-therapeutic purposes. Therapeutic studies involve patients where the substance or preparation under trial is administered only for the purpose of saving the life of such person, restoring his health, alleviating his condition or relieving his condition. Non-therapeutic research involves administration of substances or preparations to persons who have no personal health benefit to gain as a result of the trial.

1.3 Exemptions

The Act exempts the following from the definition of "conduct a clinical trial" -

1. where the administration of the substance or preparation to a patient comes within the ambit of ordinary medical (or dental) practice and where the principal purpose of the administration is the welfare of the patient,
2. a practical classroom demonstration where a substance or preparation is administered to a person from that class who is pursuing a course leading to a qualification in medicine, dentistry or pharmacy.
3. where the purpose is to examine the nutritional effect of a normal dietary constituent.

1.4 Schemes of control provided for in the Act

The controls envisaged by the Act in respect of clinical trials may be considered in the context of the following categories of clinical trials:-

- (1) Clinical Trials involving substances or preparations which are the subject of product authorisations under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1934, (S.I. No. 210 of 1934), and where the conditions attaching to such product authorisations are being fully complied with in the trial.
- (2) Clinical Trials involving substances or preparations which are the subject of product authorisations and where the purpose of the trial is to investigate a new use and the dosage levels proposed do not exceed those set out in the product authorisation.
- (3) Clinical Trials involving new substances or new preparations of established substances.

The procedures to be adopted for compliance with the statutory requirements in respect of the above categories of clinical trial are set out in Appendices 1, 2 and 3 respectively.

2. ETHICS COMMITTEES

2.1 Role of Ethics Committee

The role of the Ethics Committee constitutes an essential and integral part of the statutory scheme of approval for the arrangement of the conduct of the trial.

The work of the Ethics Committee is dictated by and directed towards achievement of the following main aims -

- the protection from harm of participants in clinical trials,
- the preservation of the rights and integrity of participants,
- the facilitation of good medical research in the interest of society,
- representation of the interests of the community, the investigator and of the institution involved both in the advancement of biomedical knowledge and the appropriate conduct of procedures to that end.

In pursuance of these objectives, the Ethics Committee must satisfy itself that the trial is ethically and scientifically justified, that the planning and organisation of the trial are such as to ensure that the risks and inconvenience to the participants are minimal, and that the well being of the volunteer is not being compromised in favour of the interest of scientific research.

The Act, in particular, provides that the Committee must satisfy itself in relation to the following areas:-

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure,
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him,
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,

- (d) the procedures used for the purpose of obtaining consent,
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial,
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial,
- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial,
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited,
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial,
- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential,
- (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial,
- (m) the availability of security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial.

2.2 Membership of Ethics Committee

In determining the membership of Ethics Committees the following principles shall apply -

- committees must command the technical competence and judgement to attempt to reconcile the physical and psychological consequences of participation with both the welfare of the subjects and the objectives of the investigation,
- they may also, with advantage, accommodate respected lay opinion in a manner that provides effective representation of community as well as medical interests.

The membership should, as far as possible, include both sexes and comprise both lay and medical members. As a minimum, a Committee should comprise:-

(i) Medical

Three medical practitioners, none of whom is personally involved in the study to be conducted. One practitioner at least should be independent of the institution in which the study is to be conducted. One, at least, should also be personally familiar with the conduct of clinical trials generally.

(ii) Paramedical

A person actively involved in patient care.

(iii) One professional non-medical person who is involved in administration or business.

(iv) One person with legal competence.

(v) One member of the lay public whose competence and integrity the public might be expected to respect.

In view of the role of the Ethics Committee in relation to security to compensate participants as a result of injury received in a clinical trial, it is recommended that a person with actuarial experience or the services of a bio statistician should be available to the Committee.

In cases where difficulties are experienced in the scientific evaluation of a trial recourse is recommended to the advice of external experts or of the National Drugs Advisory Board.

The Committee should ideally be of a manageable size, ie less than 12, and should elect its own Chairman.

The composition of the Ethics Committee approved by the Minister may only be changed with the approval of the Minister.

2.3 Mode of Working

The Ethics Committee should work by means of meetings to enable it to carry out its statutory functions effectively. From time to time the Committee may be required, on the basis of the nature of the matters to be considered, to circulate documentation for approval where it is not considered essential to convene a meeting. Minor applications may be dealt with immediately by the Chairman taking advice as appropriate and reviewed at a later regular meeting of the committee. Departures from the operation through meetings should be rare and only when it is not possible to convene a meeting.

Where the Committee approves of the trial it shall convey such approval to the applicant. Any amendment to a permission granted by the Minister must not be acted upon until the

Ethics Committee has given its approval to such amendment. The person arranging to conduct the clinical trial should notify the Minister for Health of the approval of the Ethics Committee to the amendment.

In order to facilitate the work of the Ethics Committee the applicant may attend meetings of the Committee in order to discuss and explain his proposals.

The Committee should decide a quorum and important decisions, such as the trial approval, should not be taken in the absence of a lay member and a medically qualified person.

3. SAFEGUARDS FOR PARTICIPANTS

3.1 Recruitment and selection of healthy participants

3.1.1 Particular care should be taken in relation to the recruitment of volunteers in non-therapeutic research studies. Every effort should be made to avoid undue inducement to vulnerable groups in society to participate in clinical trials. Those most at risk to financial pressure, include for example, the unemployed, socially disadvantaged and students. Persons working in pharmaceutical companies might also be classed as being vulnerable due to the possibility of their being unduly and subtly influenced as a result of fear of lack of promotional opportunities.

3.1.2 Generally, recruitment should be on the basis of advertisements, circulars and notices to a wide audience and not by individual approach. The amount to be paid in respect of participation should not be stated on the initial notice. Every effort should be made to ensure against the pre-dominance of certain groups in clinical trials.

Over-use of individuals should be avoided and in this regard those conducting clinical trials should issue records to participants detailing the frequency of their participation in trials. It is also recommended that reasonable lengths of time should lapse following a trial during which the participant is not allowed to participate in another trial.

3.1.3 Financial Inducement

It is accepted that healthy volunteers may be compensated financially for the discomfort and inconvenience attaching to participation in clinical trials. Reimbursement of travelling and subsistence expenses incurred may also be made. There should never be any suggestion that payments are for undergoing risk.

Because the level of inconvenience and discomfort involved varies from trial to trial, it is difficult to stipulate an exact amount. The major consideration in setting a rate is that it should be at a level which would not unduly influence a person to volunteer for a trial or give an impression of financial gain. Taking account of this it is felt that a maximum daily basic rate pitched midway between the unemployment assistance and the average industrial wage would be sufficient. Any inducement offered to a participant must be in accordance with that approved by the Minister.

When a volunteer withdraws for medical reasons related to the study, full payment should be made.

3.2 Selection of patient volunteers

- 3.2.1 In the case of a patient volunteer, the person responsible for conducting the trial is responsible for confirming that it is appropriate for that patient to participate, ie he does not have any of the conditions which would exclude him from participation:

The person responsible for conducting a trial is responsible for confirming that a normal volunteer is healthy. It should be pointed out to such volunteer that he has a responsibility for providing accurate information regarding his health and that failure to disclose relevant information might endanger his health.

The normal volunteer should complete a form -

1. attesting to his being in sound physical and mental health,
2. giving details of previous medical history (It is suggested that the agreement of the volunteer be sought to consult his G.P. re this. Where this agreement is not forthcoming then that person should not be permitted to participate in the trial).
3. giving a history of smoking, alcohol and other drug consumption,
4. indicating whether he is on medicines, prescribed or not,
5. outlining his previous participation in clinical trials.

In addition a full medical examination should preferably be carried out by an independent medical practitioner who is made aware of the purpose of the clinical trial.

- 3.2.2 As a general rule, special groups such as children, the elderly, women of child bearing potential, mentally ill and mentally handicapped should not be used in non-therapeutic clinical trials where such trials could equally well be conducted using male adults.

3.3 Informed consent

It is essential that a person participating in a clinical trial gives his informed consent before taking part in a clinical trial. Properly given, informed consent constitutes an important safeguard for the participant and in addition protects the person conducting the trial and the sponsor. For the purpose of ensuring that the consent is valid, the Act requires that

1. the consent must be given in writing and signed by the person who is the participant in the trial,
2. the person is capable of comprehending the nature, significance and scope of his consent,
3. the consent is obtained by or on behalf of the person conducting the trial.

To ensure informed consent, the person conducting the trial must make sure that the volunteer is made aware of the following matters:-

- the objectives of the trial,
- the manner in which the substance or preparation is proposed to be administered,
- the risks and any discomfort involved in and the possible side effects of the trial,
- whether or not the trial will involve the administration of placebos,
- any matters which may have been specified in the permission given by the Minister.

The Act requires that the trial shall not commence for six days following the giving of this information to the volunteer unless there are urgent reasons for the trial to commence immediately - this would normally only happen in the case of patients involved in therapeutic research. Where such an exemption is to be sought, the applicant should make the request and submit the justification for this as part of his application. The Minister for Health may under the Act permit a trial to commence before the expiration of the six day time limit depending on the nature of the trial.

In all cases the consent must be given in writing and signed by the person who is to be the participant. The consent form should include details of any foreseeable risks which may arise as a result of participating in the clinical trial. The form should be constructed in a simple manner, easily understandable to the participant. Medical terms should, as far as possible be clarified.

A person who has consented to participate in a trial may withdraw his consent without incurring any contractual liability.

The following special provisions apply in the case of patients who are not for practical or other reasons capable of giving informed consent -

- (a) Where the patient is capable of comprehending the significance of his consent but is physically unable to give his written and signed consent, he can give his consent in any other manner provided it is given in the presence of two witnesses to the doctor treating him for that illness. In such cases the consent must be expressed in writing and attested by the signatures of both witnesses.
- (b) Where the patient is incapable of comprehending the significance of the consent to be given, he can only participate in the trial if written and signed consent

to such participation obtained from a person, or persons, whom the Ethics Committee consider competent to so consent. Such a person or persons must be independent of the person arranging to conduct the trial and of the doctor or dentist conducting the trial.

3.4 Additional safeguards for participants

Places in which clinical trials are conducted should be adequately equipped to deal with all emergencies which may arise during the course of the trial. Equipment must be kept regularly serviced, trained personnel always immediately available and the facilities regularly monitored. The onus is on the applicant to satisfy the Minister and the Ethics Committee of the adequacy of his back-up emergency facilities.

4. SECURITY FOR COMPENSATION

The Control of Clinical Trials Act, 1937 is drafted in a manner that is designed to achieve the two principal objectives of facilitating the conduct of clinical trials and protecting participants in such trials. The Act recognises that clinical trials carry a potential risk to participants and the structures and procedures laid down in the Act are designed to ideally eliminate any such potential risk which may exist.

One of the basic safeguards in the Act in relation to persons participating in clinical trials is the requirement that they be adequately compensated for any injury or loss attributable to the trial regardless of whether or not there has been negligence. The Act places the onus on the applicant to satisfy the Ethics Committee that there is sufficient security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each person who may suffer injury or loss as a result of the trial. The

provision relating to compensation is sufficiently broad to enable the applicant to use his discretion in relation to the particular arrangements he wishes to make for financial compensation. In deciding on the adequacy of the financial arrangements made, it is recommended that actuarial advice should be available to each Ethics Committee (see para 2.2).

In the event of difficulties arising as a result of a clinical trial, adequate defences can be found within the Act and in the broader context of the civil law for applicants, persons conducting clinical trials and members of Ethics Committees to show that all due diligence and care in relation to procedures and to security for compensation, as appropriate, were exercised.

Procedure for Clinical Trials involving a preparation or substance which has been granted a product authorisation under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984) and where the conditions under which such product authorisation was granted are complied with (Section 2(2)).

1. NOTIFICATION

- 1.1 The attached notification of a proposal to conduct such a trial together with the appropriate fee should be forwarded to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63 Adelaide Road
Dublin 2.

- 1.2 The notification should include the following basic information:-

- (a) the name, address and description of the applicant.
- (b) name, strength and dosage form of the product together with its product authorisation number.
- (c) statement of the objectives of the trial and a brief description of the proposed trial including the dosage forms to be used.
- (d) the composition (which includes the qualifications of each member) of the committee, which will consider the justification for the trial and the circumstances under which it is to be conducted,
- (e) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial, or, where it is not possible to identify the individual persons, how such persons are to be selected.
- (f) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (g) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,

2. ASSESSMENT OF NOTIFICATION

Any request made by the National Drugs Advisory Board for further information, evidence, documents, samples or other materials concerning the proposed clinical trial, within four weeks of having received the notification must be complied with by the applicant.

- 2.2 Where the NDAB are satisfied with the composition of the committee appointed to consider the justification for the trial, the circumstances under which it is to be conducted and where the conditions under which the product authorisation was granted are complied with in respect of the substance or preparation concerned, it will notify the applicant accordingly.
- 2.3 It should be noted that, where the requirements in respect of Section 2(2) of the Act are not met, Section 2(3) or Sections 3 to 11, as the case may be, of the Act shall apply.

3. GENERAL RECOMMENDATION RE. ORGANISATION OF TRIAL

- 3.1 While trials falling into this category are not subject to the strict statutory control regime set out in the Act, it is recommended that the details set out in these Guidelines relating to

- (1) the Ethics Committee; its functions, composition, mode of working, and
- (2) safeguards for participants; their recruitment and selection, inducements, medical examinations and the matter of informed consent

should form a useful basis for the purpose of the organisation of such trial.

- 3.2 In the event of adverse reactions, the person conducting the trial must use the yellow card system for the purpose of notifying the NDAB of such reactions.

Notification of a proposal to conduct a clinical trial
(Section 2(2))

To be completed and submitted together with the appropriate fee,
ie IR£50 to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. COMMITTEE TO CONSIDER THE
JUSTIFICATION FOR CONDUCTING
THE TRIAL AND THE CIRCUMSTANCES
UNDER WHICH IT IS TO BE CONDUCTED

- (a) Identity of Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct
the trial

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant

Signature of person
wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial -----

Date -----

APPENDIX 2

Procedure for Clinical Trials involving a preparation or substance which is the subject of a product authorisation under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984) where the purpose of the trial is to determine a new use and where the dosage levels stipulated in the product authorisation are not exceeded (Section 2(3)).

1. NOTIFICATION

- 1.1 The attached notification of a proposal to conduct a trial should be forwarded to

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63 Adelaide Road
Dublin 2.

- 1.2 A copy of the notification of the proposal to conduct the trial together with the appropriate fee should be forwarded to

Secretary
Public Health Division
Department of Health
Hawkins House
Dublin 2.

- 1.3 The notification should include the following information:-

- (a) the name, address and description of the applicant.
- (b) name, strength and dosage form of the product together with its product authorisation number.
- (c) statement of the objectives of the trial and a brief description of the proposed trial including the dosage forms to be used.
- (d) the composition (which includes the qualifications of each member) of the committee, which will consider the justification for the trial and the circumstances under which it is to be conducted,
- (e) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial, or, where it is not possible to identify the individual persons, how such persons are to be selected.
- (f) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (g) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,

2. ASSESSMENT OF NOTIFICATION

- 2.1 Any request made by the National Drugs Advisory Board for further information, evidence, documents, samples or other materials concerning the proposed clinical trial must be complied with by the applicant. The National Drugs Advisory Board will notify the Minister for Health of its recommendation within 6 weeks of having received the notification.
- 2.2 The Minister will notify the applicant of his decision within 1 week of receiving the recommendation of the National Drugs Advisory Board.

It should be noted that, where the requirements in respect of Section 2(3) of the Act are not met, Sections 3 to 11 of the Act shall apply.

3. REVOCATION OF PERMISSION TO UNDERTAKE A CLINICAL TRIAL

In cases where the Minister, following consultation with the National Drugs Advisory Board, is of the opinion that

- the trial is not being conducted in accordance with the permission, or
- the trial should not continue for any reason

he is empowered to revoke the permission. The reason for so revoking will be communicated to the person who was granted the permission.

4. GENERAL RECOMMENDATION RE. ORGANISATION OF TRIAL

- 4.1 While trials falling into this category are not subject to the strict statutory control regime set out in the Act, it is recommended that the details set out in these Guidelines relating to
- (1) the Ethics Committee; its functions, composition, mode of working, and
 - (2) safeguards for participants; their recruitment and selection, inducements, medical examinations and the matter of informed consent
- should form a useful basis for the purpose of the organisation of such trial.
- 4.2 In the event of adverse reactions, the person conducting the trial must use the yellow card system for the purpose of notifying the NDAB of all such reactions.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

Notification of a proposal to conduct a clinical trial
(Section 2(3))

To be completed and submitted to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. COMMITTEE TO CONSIDER THE
JUSTIFICATION FOR CONDUCTING
THE TRIAL AND THE CIRCUMSTANCES
UNDER WHICH IT IS TO BE CONDUCTED

- (a) Identity of Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct
the trial

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant

A copy of this notification together with the appropriate fee
IRE200 has been sent to:- The Secretary, Department of
Health, Public Health Division, Hawkins House, Dublin 2.

Signature of person
wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial -----

Date -----

Procedure for Clinical Trials involving a preparation containing a novel drug substance or an established ingredient in a new formulation.

1. Application for permission to undertake a clinical trial
- 1.1 The attached application for permission to conduct a clinical trial should include the information set out in Schedule 1 below and should be forwarded together with the appropriate fee to:

The Secretary
Public Health Division
Department of Health
Hawkins House
Dublin 2.

- 1.2 A copy of the application together with the particular information and documentation required by the National Drugs Advisory Board (details of which will, on request, be supplied by the Board) should be forwarded to:

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

SCHEDULE I

1. Name, address and description of applicant.
2. Statement of the objectives of the trial, a description of the proposed trial, including the identity of the drug, the dosage forms to be administered and the routes of administration and a brief statement of the justification of the administration of the drug in the context of the objectives of the trial and on the basis of the scientific evidence available.
3. Identity of the Ethics Committee including the qualifications of each member thereof.
4. Name, address and qualifications of each person who is to conduct the trial.
5. The criteria to be used for the recruitment and selection of participants.
6. Details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, for becoming a participant.

2. Examination of Application

- 2.1 The application will be examined by the Minister for Health in consultation with the National Drugs Advisory Board. The Minister may seek such further information, evidence, docs, samples and other materials as may, in his opinion, assist him in reaching a decision.

Having considered the application the Minister must make one of the following three possible decisions, after consultation with the NDAB, within a time limit of twelve weeks

- decide to grant permission for the trial
- decide to grant permission subject to certain conditions
- decide to refuse to grant permission

Where the Minister refuses an application, the reasons for such refusal will be conveyed to the applicant.

- 2.2 Where permission of the Minister for Health is granted to undertake a clinical trial, it may not proceed without the approval of the Ethics Committee for such trial. A person who is arranging for the conducting of a clinical trial must notify the Minister for Health in writing that the Ethics Committee has approved the trial. A copy of such notification should also be forwarded to the National Drugs Advisory Board. The information to be supplied to the Ethics Committee should be in such form and contain such information as to enable an evaluation of the justification and scientific soundness of the trial. In so far as possible, the information and terminology should be such as would be understood by all members of the Committee.

In particular, the information should include the following details -

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure,
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him,
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (d) the procedures used for the purpose of obtaining consent,
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial,
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial, including the availability of appropriately qualified staff and suitable equipment to deal with any emergency which may arise during the course of the trial,

- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial,
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited,
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial,
- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential,
- (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial,
- (m) the availability of security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial.

The Ethics Committee shall notify the applicant of its decision. On granting of the approval by the Ethics Committee, the applicant is responsible for the execution of the trial in accordance with the permission granted. The applicant must also notify the Minister for Health in writing that the Ethics Committee has approved the trial. A copy of such notification should also be forwarded to the National Drugs Advisory Board.

3. Amendment of permission to undertake a clinical trial

Where the applicant proposes an amendment to a subsisting approval to a clinical trial, he must apply to the Minister to have the original permission amended. The Minister must decide, following consultation with the NDAB, and not later than 6 weeks after receipt of such application, to agree or not agree to the amendment of the permission. The applicant is notified of the decision. In general, amendments deemed to be of a minor nature will be dealt with speedily.

Where the Minister agrees to the amendment, it must not be acted upon until the Ethics Committee has given its approval. In cases where the trial had commenced, the Ethics Committee may decide to give its approval to such amendment subject to certain matters relating to the amendment being brought to the attention of participants. This arises from the fact that the nature of the amendment might be such as would affect the participant's willingness to continue to be involved in the trial.

On granting of approval to the amendment by the Ethics Committee, the applicant is responsible for the execution of the trial in accordance with the permission granted.

4. Revocation of permission to undertake a clinical trial

In cases where the Minister, following consultation with the National Drugs Advisory Board, is of the opinion that

- the trial is not being conducted in accordance with the permission, or
- the trial should not continue for any reason

he is empowered to revoke the permission. The reason for so revoking will be communicated to the person who was granted the permission.

5. Progress of the trial

Reporting of adverse reactions

During the course of the trial, the person who conducts a clinical trial must report to the Minister and the NDAB upon becoming aware of or suspecting adverse reactions affecting a participant as a consequence of the trial being conducted. In addition, any member of the support staff who becomes aware of or suspects such an adverse reaction should report that fact to the person conducting the trial. Knowledge of adverse reactions arising from the use of the substance or preparation in question elsewhere should also be notified to the Minister and the NDAB.

Requests from the Minister or the NDAB for information in relation to the progress of a trial should be complied with. The person who conducts the trial must permit inspections by authorised persons of the premises in which clinical trials are being undertaken.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

Application Form for permission to conduct a clinical trial
to be completed and submitted to - Secretary, Public Health
Division, Department of Health, Hawkins House, Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number, where applicable -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. ETHICS COMMITTEE

- (a) Identity of Ethics Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct the
trial -----

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants -----

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant -----

I enclose the appropriate fee IR£400/IR£200*.

I hereby apply for permission to arrange for the conduct of the
above referred to clinical trial. A copy of this application
together with the particular information and documentation
required by the National Drugs Advisory Board has been sent
direct to - The Secretary, National Drugs Advisory Board, Charles
Lucas House, 63/64 Adelaide Road, Dublin 2.

Signature of person
wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial _____

Date -----

*£400 where a product containing a novel drug substance is
involved.

£200 where a product containing an established ingredient in a
new formulation is involved.

1

An application for clinical trial approval should consist of ten copies of the following:

1. Application form, appropriately completed.
2. Protocol of the proposed study.
3. Names and locations of proposed investigators.
4. Site of proposed study.
5. Identification of Ethics Committee.
6.
 - (1) In the case of studies in category 2:-
Summary of available evidence for safety of use under the proposed conditions.
 - (2) In the case of studies in category 3:-
Completed summary form of information available from development studies.
7. The Summary Form
 1. The use of this summary form is intended to facilitate the processing of applications for clinical trial approval.

7. The Summary Form (Cont'd)

2. The form is primarily intended for completion as part of applications for trials involving products in Category 3 with novel substances.
3. Because of the great diversity of trials and of the stages in drug development at which the studies are undertaken it is expected for certain sections of the summary no information may yet be available or may be unnecessary.

The applicant should complete those sections for which information is available.

Where information is not available this should be so stated.

4. A single copy of the data upon which the summary is based should accompany the application.
5. The applicant should provide justification for omissions from the data or the summary.

1. Name and Address of Applicant

2. Name and Address of Manufacturer and/or Sponsor

3. Name of Medical Preparation

4. Active Ingredient

5. Dose Form and Strength

6. Title of Clinical Study

7. Name of Investigator and Address at which Study
to be conducted

Signature of Applicant: _____

Date: _____

I Chemistry & Pharmacy

1.	Active Ingredient INN Chemical Name Laboratory Code Empirical Structure	<u>Comments from</u> <u>Assessor</u>
2.	Molecular Weight	
3.	Flow Chart of Manufacture	
	Impurities	

Available
Assay
Method
(Append)

☐

As Ingredient

☐

In Dose Form

☐

Body Fluids

☐

Body Tissues

☐

Comment from
Assessor

2. Dosage Form for Clinical Trial

Product Description

Appearance

Composition
Ingredient

Content

Composition of Placebo/Comparator
Ingredient Content

Product Specification
(Certificate of analysis to be
attached for batch to be used)

Stability	<u>Comment from</u> <u>Assessor</u>
Storage Conditions	

1. Activity relevant to intended useSummary Table

Test System	Species	Activity (E.D)		
		Test Substance		<u>Comparator</u>
		<u>10%</u>	<u>50%</u>	

System Tested	Species	Active/Inactive	

Comments from Assessor

III Pharmacokinetics

Species	Route	Dosage	C _{max}	T _{max}	Distribution	Metabolism	T _{1/2}	Elimination		
								Urine	Bile	Faeces

Assessor Comments

IV Toxicology

1. Acute Toxicity

Species	Route	LD ₁₀	LD ₅₀	Observations

2. Subacute Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	MTD	Observations

Assessor Comments:

3. Prolonged Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	MTD	Toxicity

Assessor Comments

4. Mutagenicity

Test System	Controls	Activation	Result	Assessor Comment

5. Carcinogenicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	Carcinogenicity

Assessor Comment

6. Reproduction Studies

Species	Route	Dosage Regimen	Dose Time in Relation to Gestation	Observations

Assessor Comment:

V. Clinical Pharmacology

1. Activities relevant to intended use

(1) Normal Volunteers

Test System	Effective Dose Test Substance	Comparator	Duration of Effect	
			T	C
Patients				

Assessor Comments:

V

Clinical Pharmacology (Cont'd)

2. Other Activities

List with dose level

3. Interactions Observed

Assessor Comment:

VI Clinical Trials

Investigator (Ref.)	No. Patients (age range)	Diagnosis	Dosage Regimen	Duration	Comparator	Satisfactory Response

Assessor Comments

Side Effects

System	Type	Number	Severity		
			Mild	Moderate	Severe

TEXTO 4.

"Guidelines for applications for clinical trials investigations of medicinal products for human use., February 1991 published by National Drugs Advisory Board".

Directrices para las solicitudes de realización de Ensayos clínicos, febrero de 1991, National Drugs Advisory Board (N.D.A.B.).

ABRIR VOLUMEN III

