

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE

F. 85 — 2366

16 SEPTEMBRE 1985. — Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain

BAUDOUIN, Roi des Belges,
A tous, présents et à venir, Salut.

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 matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, modifiée par la directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, 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;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. 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.

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

Art. 3. Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 16 septembre 1985.

BAUDOUIN

Par le Roi :
Le Ministre des Affaires sociales,

J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique
et à l'Environnement,

F. AERTS

ANNEXE 1

Essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques
des médicaments

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;

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN VAN HET GEZIN

N. 85 — 2366

16 SEPTEMBER 1985. — Koninklijk besluit betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

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

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op het artikel 6, gewijzigd door de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op het artikel 2, gewijzigd door het koninklijk besluit van 3 juli 1984;

Gelet op de richtlijn 75/318/EEG van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, gewijzigd door de richtlijn 83/570/EEG van 26 oktober 1983;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op het artikel 3, § 1, gewijzigd door de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het dringend geboden is onmiddellijk de uitvoering van vermelde EEG-richtlijnen te verzekeren en de geldende normen en voorschriften waaraan de geneesmiddelen voor menselijk gebruik zijn onderworpen in het Belgisch recht te bevestigen;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag van een geneesmiddel voor menselijk gebruik, ingediend in toepassing van het artikel 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende registratie van geneesmiddelen, moeten worden gevoegd, dienen in overeenstemming te zijn met de bijlage van dit besluit.

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

Art. 3. Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 16 september 1985.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :
De Minister van Sociale Zaken,

J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid
en Leefmilieu,

F. AERTS

BIJLAGE 1

Fysisch-chemische, biologische of microbiologische
proeven op geneesmiddelen

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
van de bestanddelen

1. Onder kwalitatieve samenstelling van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan de benaming of de beschrijving :

— van het werkzame bestanddeel of van de werkzame bestanddelen;

— du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsionnants, 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, § 1er, 3^o 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^o « 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 précise, 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 selon 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 leurs 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.

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 œuvre.

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.

— van het bestanddeel of de bestanddelen van het excipiëns, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, enz.;

— van de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of, in het algemeen, aan de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, cachets, omhulsels van capsules voor rectale toediening, enz.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting.

2. Onder « algemeen gebruikelijke termen » ter aanduiding van de bestanddelen van het geneesmiddel dient men, onverminderd de overige gegevens, waarvan sprake is in artikel 2, § 1, 3^o van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, te verstaan :

— bij produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of in de Belgische farmacopee : verplicht, de hoofdenaming in de betreffende monografie, onder verwijzing naar de bedoelde farmacopee;

— bij andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming, of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;

— bij kleurstoffen : de aanduiding door de « E » nummers die daarvoor zijn vastgesteld in het ministerieel besluit van 15 oktober 1974 tot bepaling van de kleurstoffen die mogen gebruikt worden voor de fabricage en de bereiding van geneesmiddelen.

3. Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen van het geneesmiddel dient, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor de werkzame bestanddelen het gewicht of het aantal internationale eenheden te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid, hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

— bij injecteerbare preparaten : met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat kan worden gebruikt;

— bij geneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend, met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per aantal druppels dat overeenkomt met een gemiddelde gebruikseenheid;

— bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend : het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.

Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale gewicht en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met het gewicht van het werkzame molecuul gedeelte of van de werkzame moleculagedeelten (voor chloramphenicolpalmitaat bijvoorbeeld wordt het gewicht van de ester en het overeenkomstige gewicht van het chloramphenicol aangegeven).

Biologische eenheden van chemisch niet bepaalde produkten waarover geen voldoende bibliografische documentatie voorhanden is, dienen zo te worden uitgedrukt dat op ondubbelzinnige wijze de werkzaamheid van de stof wordt aangegeven.

B. Beschrijving van de bereidingswijze

De bij de de registratieaanvraag gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht geven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

— de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen;

— in geval van continue produktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindpreparaat;

— het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiëntia evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; produkten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld;

— de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op de proeven tijdens het fabricageproces wanneer dit blijkt uit andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van het geneesmiddel.

C. Contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières », tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A, point 1.

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 œuvre. 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 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 fabriques 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 alors être accompagnée de l'indication sommaire du mode de fabrication synthétique; en ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci devra 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.

C. Controle der grondstoffen

Voor de toepassing van deze paragraaf moeten onder « grondstoffen » worden verstaan, alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, de recipiënt, zoals genoemd in paragraaf A, punt 1

De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd:

1. *In de farmacopeeën opgenomen grondstoffen :*

De monografieën van de Europese Farmacopée zijn verbindend voor alle daarin voorkomende producten.

Voor de overige producten is voor fabricages die op het nationaal grondgebied plaatsvinden, de naleving van de Belgische farmacopée verplicht.

In deze gevallen kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door de gedetailleerde verwijzing naar de betrokken farmacopée; hetzelfde geldt voor de verwijzing naar zijn nationale farmacopée, wanneer de aanvrager gevestigd is in een Lid-Staat van de Europese Gemeenschappen.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopée of in de farmacopée van één van de Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet de monografie van deze farmacopée opgenomen onzuiverheden in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze onzuiverheden alsmede van het maximum toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoeksmethode worden voorgesteld.

De verwijzing naar enige farmacopée uit een derde land kan slechts worden toegestaan indien de stof noch in de Europese, noch in de betrokken nationale farmacopée wordt beschreven; in dat geval wordt de gebruikte monografie overgelegd, eventueel vergezeld van een onder verantwoordelijkheid van de aanvrager gemaakte vertaling.

De kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van de reglementering.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de registratieaanvraag. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopée vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangevoerd dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopée.

Voor het geval dat de specificatie van een monografie van de Europese farmacopée of van de nationale farmacopée van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen kan de Minister van de aanvrager een meer passende specificatie eisen.

2. *Niet in een farmacopée opgenomen grondstoffen.*

Bestanddelen die in geen enkele farmacopée voorkomen, dienen te worden beschreven in een monografie die gegevens bevat over ieder der hieronder vermelde rubrieken :

a) de benaming van de stof, overeenkomstig hoofdstuk A, punt 2, dient te worden aangevuld met de commerciële of de wetenschappelijke synoniemen;

b) de beschrijving van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopée, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met namen, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een beknopte aanduiding van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren;

c) de identificatieproeven kunnen worden gesplitst in volledige technieken, zoals deze werden bezigd bij de ontwikkeling van het produkt, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;

d) de zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven in afhankelijkheid van alle te verwachten onzuiverheden, met namen van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytische onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

e) de gehaltebepaling of -bepalingen moeten uitvoerig worden beschreven opdat zij reproduceerbaar zijn bij de controles; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met de beschrijving van de bereidingswijze.

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 détention ainsi que, si nécessaire, les délais de conservation de la matière première sont présentés.

3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la bio-disponibilité.

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 bio-disponibilité 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 :

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

de standardafwijking en de betrouwbaarheid van de methode en de grenzen waarbinnen de resultaten aanvaardbaar zijn, dienen nauwkeurig te worden aangegeven en eventueel te worden gemotiveerd.

Bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt en het geval van produkten die één of meer groepen bestanddelen met soortgelijke werking bevatten, die als één geheel mogen worden bepaald;

f) de eventuele bijzondere voorzorgen voor bewaring en, zo nodig, de verbruikstermijn van de grondstof moeten worden opgegeven.

3. Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden.

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopées opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden :

- kristalvorm en oplosbaarheidscoëfficiënten;
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering;
- hydratietoestand;
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water.

De eerste drie streepjes zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

D. Controles op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging

De gegevens en bescheiden die bij de registratieaanvraag moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatig verloop van de vervaardiging te vergewissen.

Deze proeven zijn noodzakelijk om de controle op de overeenkomst van het geneesmiddel met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager, bij wijze van uitzondering, voor het eindprodukt een analysemethode indient, welke niet de gehalteevaluering van alle werkzame bestanddelen omvat (of van de bestanddelen van het excipient waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen).

Hetzelfde geldt wanneer de controles tijdens de vervaardiging bepalend zijn voor de kwaliteitscontrole van het eindprodukt, met name wanneer het geneesmiddel in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

E. Controle op het eindprodukt

Voor de controle van het eindprodukt omvat een charge van een geneesmiddel alle eenheden in een bepaalde farmaceutische bereiding die zijn vervaardigd uit één basismassa en zijn onderworpen aan één reeks fabricagewerksaamheden of aan één vorm van sterilisatie of, in geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsperiode zijn vervaardigd.

De controles op het eindprodukt worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd :

1. Algemene eigenschappen van de verschillende farmaceutische vormen.

Bepaalde controles van algemene eigenschappen, die tijdens het vervaardigingsproces kunnen worden verricht, moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt.

Ter oriëntatie worden, onder voorbehoud van eventuele voorschriften van de Europese farmacopée of van de nationale farmacopée van de Lid-Staten, in punt 5 de algemene eigenschappen genoemd die voor verschillende farmaceutische vormen gecontroleerd moeten worden.

Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, de mechanische, fysische of microbiologische proeven, op de organoleptische eigenschappen, zoals helderheid, kleur en smaak, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheids-grenzen worden omschreven, tenzij ze worden opgelegd door de Farmacopée.

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek *in vitro* naar het vrijkomen en de oplossingsnelheid van het werkzame bestanddeel of bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd ingeval van toediening langs een andere weg, indien de Minister dit nodig acht. De testomstandigheden, de gebruikte appa-

précision, tant qu'ils ne figurent pas à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale des États 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, valables 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.

rauteur en de normen worden nauwkeurig beschreven zolang zij niet voorkomen in de Europese Farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de genoemde farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.

2. Identificatie en gehaltebepaling van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen.

In de uiteenzetting over de techniek voor de analyse van het eindprodukt moeten de methoden die voor het identificeren en bepalen van het gehalte van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen zijn gevolgd hetzij ten aanzien van een gemiddeld voor de charge representatief monster, hetzij ten aanzien van een aantal afzonderlijk beschouwde gebruikseenheden, met voldoende bijzonderheden worden beschreven om zonder meer reproduceerbaar te zijn.

In alle gevallen moeten de methoden stroken met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang en nadere gegevens en bewijzen verschaffen zowel over de standaardafwijkingen en de betrouwbaarheid van de analysemethode, als over de maximaal toelaatbare afwijkingen.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame bestanddelen in het eindprodukt, mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage, niet groter zijn dan $\pm 5\%$.

Op basis van stabiliteitsproeven moet de fabrikant de maximaal in het eindprodukt toelaatbare afwijkingen in gehalte van de werkzame bestanddelen die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde geldigheidsperiode, voorstellen en rechtvaardigen.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame bestanddelen niet in het eindprodukt worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de identificatie van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

Een bepaling van de biologische activiteit is verplicht wanneer de fysisch-chemische methoden onvoldoende inlichtingen verstrekken over de kwaliteit van het produkt.

Wanneer uit de gegevens van punt B. één aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel bij de vervaardiging van het geneesmiddel blijkt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindprodukt eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een karakterisering of gehaltebepaling van de afbraakproducten.

3. Identificatie en gehaltebepaling van de bestanddelen van het excipiëns.

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiëns ten minste te worden geïdentificeerd.

Met de voor de identificatie van de kleurstoffen beschreven techniek moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst van de toegelaten kleurstoffen.

De bepaling van de bovenste grenswaarde is verplicht voor conserveringsmiddelen en voor alle andere bestanddelen van het excipiëns die het functioneren van de organen ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor het excipiëns is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.

4. Proeven betreffende de onschadelijkheid.

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de registratieaanvraag worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake onschadelijkheid of lokale verdraagzaamheid bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het geneesmiddel.

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 Etats 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, granules) : outre les exigences particulières à chaque pharmacopée, 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, granules) : 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 finit 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 préparation injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

5. Algemene kenmerken die systematisch moeten worden gecontroleerd bij eindproducten, naargelang van hun farmaceutische vorm.

Indien in de Europese farmacopée of, bij gebreke daarvan, in de nationale farmacopées van de Lid-Staten algemene artikelen voorkomen over farmaceutische bereidingen, moeten de eindproducten aan de daarin gestelde eisen voldoen. Indien de bereidingen niet in de farmacopées voorkomen, moeten de eigenschappen van het eindproduct, wanneer zulks voor de formulering nodig is, als volgt worden bepaald.

— Tabletten en pillen : kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; indien nodig, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode;

— Dragees : kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; gewicht van de dragees, kerngewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

— Capsules van harde en zachte gelatine : kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiterlijk en gewicht van de inhoud met toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

— Zuurbestendige preparaten (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules) : behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de resistentieduur in kunstmatig maagsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiteenvaltijd in kunstmatig darmsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode.

— Preparaten met een speciale beschermende omhulling (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules) : behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, controle van de doeltreffendheid van de omhulling met het oog op het nagestreefde doel;

— Preparaten die hun werkzame bestanddelen geleidelijk afgeven : behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de eisen in verband met de geleidelijke afgifte, met vermelding van de methode welke voor de vaststelling werd gebruikt;

— Ouwels, poeders en sachets : aard en gewicht van de inhoud en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

— Injectiepreparaten : kleur, volume en toegelaten spreiding van dit volume; pH, helderheid van de oplossingen, toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; controle van de steriliteit, met beschrijving van de methoden; behoudens bijzondere gevallen, test op de afwezigheid van pyrogene stoffen met beschrijving van de methode voor preparaten met een volume van 15 milliliter of meer;

— Ampullen met vaste inhoud : hoeveelheid van het geneesmiddel per ampul en toegelaten gewichtsgrenzen; proeven en eisen in verband met de steriliteit.

— Ampullen met drinkbare inhoud : kleur, uiterlijk, volume en toegelaten spreiding.

— Zalven, crèmes enz. : kleur en consistentie; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen, toegelaten gewicht en marge; aard van de verpakking; zo nodig, microbiologische controle.

— Suspensies : kleur; sedimentatiesnelheid; resuspendeerbaarheid na sedimentatie.

— Emulsies : kleur, aard, stabiliteit.

— Zetpillen en ovula : kleur; afmeting van de deeltjes van de werkzame bestanddelen; gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smeltemperatuur of uiteenvaltijd, met vermelding van de methoden voor het bepalen daarvan.

— Aërosolen : beschrijving van het recipiënt en van het ventiel met nadere gegevens over de afgifte; toegelaten grootte der deeltjes wanneer het product bestemd is voor inhalatie.

— Oogdruppels, oogzalven en oogbaden : kleur, uiterlijk; steriliteitscontrole met beschrijving van de methode; in voorkomend geval, helderheid of toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies, pH-bepaling.

— Siropen, oplossingen, enz. : kleur, uiterlijk.

F. Houdbaarheidsproeven

De onderzoeken op grond waarvan de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn kon worden bepaald worden beschreven.

Wanneer een eindproduct toxische afbraakproducten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en de methoden voor hun identificatie of analyse te verschaffen.

De conclusies moeten de resultaten bevatten van de analyses die het bewijs leveren voor de voorgestelde houdbaarheidstermijn in normale omstandigheden of, eventueel, in bijzondere bewaringsomstandigheden.

Een beschrijving van de interactie tussen het geneesmiddel en het recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin een dergelijk gevaar denkbaar is, met name wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aërosols voor inwendig gebruik.

ANNEXE 2

Essais toxicologiques et pharmacologiques

CHAPITRE 1er. — 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 (toxicité « aiguë »).

Par épreuve de toxicité aiguë, on entend l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de reconstruire après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament, dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans le médicament lui-même.

Chaque fois que cela sera réalisable, le produit, mise en forme pharmaceutique, sera lui-même soumis à une épreuve de toxicité aiguë.

Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux, et fournit pour autant que cela est possible, l'indication de la DL50 avec ses limites de confiance (95%). La durée de l'observation des animaux sera précisée par l'expert et elle ne sera pas inférieure à une semaine.

L'épreuve de toxicité aiguë doit être effectuée sur au moins deux espèces de mammifères de souche définie et, normalement, par au moins deux voies d'administration : l'une étant identique ou semblable à celle préconisée pour l'usage humain, l'autre étant une voie susceptible d'assurer la résorption du produit. Cette détermination doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles.

Dans le cas d'associations de principes actifs, l'étude est effectuée de façon à vérifier s'il y a ou non des phénomènes de potentialisation ou des 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 anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux 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 pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

BIJLAGE 2

Toxicologische en farmacologische proeven

HOOFDSTUK 1. — Uitvoering van de proeven

A. Inleiding

Uit de toxicologische en farmacologische proeven moeten blijken

1. de toxiciteitsgrenzen van het geneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ohgewenste bijwerkingen ervan in de voor menselijk gebruik aangegeven omstandigheden, bij de vaststelling van welke werkingen rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;

2. de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij de mens. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemere geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie

B. Toxiciteit

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening (acute toxiciteit).

Onder acute toxiciteitsproef wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding waarin zij in het geneesmiddel aanwezig zijn.

Telkens wanneer zulks mogelijk is, moet het produkt in zijn farmaceutische vorm worden onderworpen aan een acutetoxiciteitsproef.

Deze studie moet de waargenomen symptomen beschrijven, met inbegrip van de lokale verschijnselen en, voor zover mogelijk, de LD50 aangeven met het 95 % betrouwbaarheidsinterval. De waarnemingsduur van de proefdieren moet door de deskundige worden gepreciseerd en mag niet minder dan één week bedragen.

De acute toxiciteitsproef moet op ten minste twee soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, waarbij het produkt normaliter langs ten minste twee wegen wordt toegediend. De ene dient gelijk of gelijkaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl bij de andere de zekerheid moet bestaan dat het produkt wordt geresorbeerd. De proef moet worden verricht op een gelijk aantal mannelijke en vrouwelijke dieren.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of er zich al dan niet potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening (sub-acute en chronische toxiciteit).

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de functionele en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen in welke omstandigheden, afhankelijk van de doseringen, deze veranderingen zich voordoen.

In het algemeen is het wenselijk twee proeven te nemen : een korte, van twee tot vier weken, en een langere, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemde proef heeft ten doel, de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor geneesmiddelen die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkele proef van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien degene die verantwoordelijk is voor de te nemen proeven het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor de proeven een andere — hetzij langere, hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

De toxiciteitsproeven met herhaalde toediening moeten op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren; bij de keuze van de wijze van toediening moet rekening worden gehouden met de wijze van toediening die voor therapeutisch gebruik is voorgeschreven en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening moeten duidelijk worden aangegeven.

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'examen 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 présisant 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.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere doses kan dan de tolerantie-marge van het produkt bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij proeven op kleine knaagdieren, moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met de belangrijkheid van het betrokken probleem, en moeten betrouwbaarheidsgrenzen kunnen worden vastgesteld.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder die welke betrekking hebben op de excretieorganen, alsmede op basis van autopsieverslagen en de resultaten van het daarmede verband houdende histologisch onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekingscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens het onderhavig protocol bestudeerde stoffen kunnen de chronische toxiciteitsproeven op lange termijn op gepaste en door de proefnemer verantwoordde wijze worden vereenvoudigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden. Met deze reeds bekende en volgens deze voorschriften bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer uitgebreide toepassing bij de behandeling van zieken en na gecontroleerde onderzoeken onschadelijk zijn gebleken.

Een excipiëns dat voor de eerste maal of farmaceutisch gebied wordt gebruikt, moet als een werkzaam bestanddeel worden behandeld.

C. Toxiciteit voor de foetus

Deze proef bestaat in het onderzoeken van de ongeboren vrucht op toxische, met name teratogene, verschijnselen wanneer het onderzochte produkt aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht. Hoewel deze proeven tot dusver slechts een beperkt prognostische waarde hebben bij transpositie van de resultaten op de mens, wordt aangenomen dat zij belangrijke gegevens kunnen opleveren wanneer er zich bijvoorbeeld resorptie, anomalieën, enzovoorts voordoen.

Het achterwege laten van deze proeven, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet voldoende worden gemotiveerd.

Bedoelde proeven moeten op ten minste twee diersoorten worden toegepast : op konijnen (behorende tot een ras dat gevoelig is voor substanties die erkend toxisch zijn voor de foetus) en op ratten of muizen (onder vermelding van de stam) of eventueel een andere diersoort.

De bijzonderheden van de proef (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend, en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. Onderzoek van de voorplantingsfunctie

Indien de resultaten van de andere verrichte proeven aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of veranderingen in de vruchtbaarheid van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient de vruchtbaarheid op adequate wijze te worden gecontroleerd.

Dbis. Mutagene werking

Het onderzoek van de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen, die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijk materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

Het aantal, de soorten en de criteria voor de evaluatie van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

E. Carcinogene werking

Proeven waarbij een eventuele carcinogene werking blijft, is in de regel verplicht bij :

1. produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of medecarcinogeen zijn;
2. produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;
3. produkten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij tests in verband met de mutagene werking of bij andere kortlopende tests in verband met carcinogene werking.

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 subs-

Ook kunnen er dergelijke proeven worden verlangd voor produkten die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegediend.

Bij de vaststelling van de wijze waarop de proeven worden uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap of het tijdstip van de indiening van het dossier.

F. Farmacodynamica

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte normale of langs experimentele weg veroorzaakte veranderingen in het functioneren van het organisme.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (curven dosis - uitwerking, tijduitwerking of andere) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische coëfficiënt wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond aan de hand van het betrouwbaarheidsinterval.

In de tweede plaats moet een algemene karakterisering van het produkt worden omschreven, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van secundaire werkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies zowel van het vegetatieve als van het sociale leven te worden onderzocht en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij de doses die de hoofdwerkingen veroorzaken, waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

De bij de proeven toegepaste technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de proefnemer dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en voor bepaalde typen proeven moet de statistische significantie worden aangegeven.

Behoudens aannemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moet het farmacodynamische onderzoek de werkingen aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproefing gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte uitwerkingen kunnen worden aangetoond bij dieren en moet hij tenminste de belangrijkheid van de secundaire werkingen controleren.

Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. Farmacokinetica

Onder farmacokinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die het produkt in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biochemische omzetting (metabolisme) en de eliminatie.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het produkt zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie zijn noodzakelijk voor chemo-therapeutische produkten (antibiotica, enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnoses enz.), alsook in alle gevallen waarin de verkregen gegevens onmisbaar zijn voor de toepassing van produkten bij de mens.

Bij produkten met een farmacodynamische werking is het farmacokinetisch onderzoek wenselijk.

Bij geneesmiddelen, waarvoor een bepaling van de biologische beschikbaarheid is vereist, moet bij de gegevens rekening worden gehouden met de evolutie van de resultaten als functie van de tijd en moet aan de gegevens, meer in het algemeen, informatie kunnen worden ontleend over de biologische beschikbaarheid van het produkt of zijn metabolieten.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens het onderhavige protocol bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoeken achterwege blijven, indien de toxicologische proeven en de klinische proefnemingen zulks rechtvaardigen. Met

tances 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'examen 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 III

Essais cliniques

CHAPITRE 1er. — 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.

deze reeds bekende en volgens deze normen bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer uitgebreide toepassing bij de behandeling van zieken en na gecontroleerde onderzoeken doelmatig en onschadelijk zijn gebleken.

H. Geneesmiddelen voor lokale toepassing

Ingeval een geneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het produkt op de beschadigde huid. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde niet lokale toepassing, de proeven inzake toxiciteit voor de foetus en de controle van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming resorptie wordt aangetoond, moeten de toxicologische proeven op dieren worden verricht, en in voorkomend geval op de foetus.

In alle gevallen moeten de proeven tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd en histologische controles omvatten; onderzoek naar de mogelijkheid van sensibilisatie moet in overweging genomen, en in de in paragraaf E genoemde gevallen moet het kankerverwekkend vermogen worden onderzocht.

HOOFDSTUK II

Overlegging van de gegevens en bescheiden

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake de toxicologische en farmacologische proeven bevatten :

a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met literatuuropgave;

b) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik wordt gemaakt, de soort, het ras of de stam der proefdieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder ze werden geleverd en gevoerd en onder meer of ze al dan niet vrij van specifieke ziektekiemen « S.P.F. » waren;

c) alle belangrijke, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die werden verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat zij een kritische beoordeling mogelijk maken, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kymogrammen, microfoto's, enz.;

d) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceren, en de variabiliteit;

e) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de toxicologische en farmacologische eigenschappen van het produkt, de veiligheidsmarges bij het dier en eventuele bijwerkingen op de toepassingsgebieden, op de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;

f) alle gegevens die nodig zijn om de clinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de behandelingsmogelijkheden in geval van acute vergiftigingen en bijwerkingen bij de mens;

g) een samenvatting en nauwkeurige bibliografische verwijzingen.

BIJLAGE III

Klinische proeven

HOOFDSTUK 1. — Uitvoering van de proeven

1. De klinische en experimenteel therapeutische proeven moeten altijd worden voorafgegaan door toxicologische en farmacologische proeven, welke op proefdieren zijn uitgevoerd volgens de desbetreffende normen van dit besluit. De clinicus dient kennis te nemen van de conclusies van het toxicologische en farmacologische onderzoek en de aanvrager dient het volledige verslag ter beschikking te stellen van de clinicus.

2. Het is noodzakelijk dat de klinische proeven worden uitgevoerd als gecontroleerde proeven. De manier waarop deze worden uitgevoerd, zal van geval tot geval variëren, en zal mede worden bepaald door overwegingen van ethische aard. Zo kan het soms van meer belang zijn, de therapeutische werking van een nieuwe specialiteit te vergelijken met die van een reeds toegepast geneesmiddel, waarvan de therapeutische waarde algemeen bekend is, dan met die van een placebo.

3. Zoveel mogelijk, doch vooral bij onderzoeken waarbij de werking van het produkt niet objectief meetbaar is, dient gebruik te worden gemaakt van gecontroleerde proeven volgens de dubbel-blind-methode.

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 II

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, § 1er, 8° 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;

4. Indien voor het vaststellen van de therapeutische werking statistische methoden moeten worden toegepast, is het van wezenlijk belang dat de bij de proeven aangelegde criteria voldoende nauwkeurig zijn om een statistische bewerking mogelijk te maken. Het betrekken van grote aantallen patiënten in een onderzoek mag in geen geval worden gezien als mogelijke vervanging van een goed uitgevoerde gecontroleerde proef.

HOOFDSTUK II

Overlegging van de bescheiden en gegevens

1. De overgelegde gegevens betreffende de klinische proeven moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de registratiecriteria. Een eerste vereiste is daarom dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische proeven, zowel de gunstige als de ongunstige, worden overgelegd.

2. De overgelegde resultaten van de proeven moeten gesplitst zijn in :

A. Farmacologische gegevens (humane farmacologie en biologische beschikbaarheid)

1^o Indien de mogelijkheid daartoe bestaat, moeten gegevens worden overgelegd betreffende de resultaten van :

- a) proeven waarin de farmacologische effecten tot uiting komen,
- b) proeven waaruit duidelijk het farmacodynamische mechanisme dat aan de therapeutische werking ten grondslag ligt, blijkt;
- c) proeven waaruit duidelijk de biochemische omzetting (metabolisme) en de essentiële farmakinetische elementen blijken.

Indien deze gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moet zulks worden gemotiveerd.

Treden tijdens de proeven onvoorziene werkingen aan de dag, dan dienen de oorspronkelijke toxicologische en farmacologische experimenten op dieren te worden overgedaan en dienovereenkomstig te worden uitgebreid.

2. Wanneer het geneesmiddel bestemd is voor langdurige toediening, moeten gegevens worden overgelegd over de eventuele veranderingen in de farmacologische werking na herhaalde toediening.

3. Wanneer het produkt gewoonlijk gelijk met andere geneesmiddelen moet worden gebruikt, dienen er gegevens te worden overgelegd over proeven waarbij deze geneesmiddelen gezamenlijk worden toegediend, ten einde eventuele veranderingen in de farmacologische werking aan het licht te brengen.

4. Alle bijwerkingen, welke tijdens deze proeven worden waargenomen, moeten afzonderlijk worden opgegeven.

5. De biologische beschikbaarheid moet worden onderzocht in alle gevallen, waarin deze voor de patiënt van belang is, bijvoorbeeld indien de therapeutische marge gering is, of wanneer uit voorafgaande proeven afwijkingen zijn gebleken die kunnen berusten op een onregelmatige absorptie ofwel, indien zulks nodig blijkt, voor de in artikel 2, § 1, 8° en § 2 van het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, bedoelde geneesmiddelen.

B. Klinische gegevens

1. Gegevens van individuele aard. Ziektegeschiedenis van de patiënt.

De overgelegde gegevens betreffende de klinische en experimenteel-therapeutische proeven moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken. In beginsel moeten deze proeven plaatsvinden in een kliniek.

Het doel van de proeven, alsmede de aangelegde beoordelingscriteria, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De volgende gegevens dienen voor iedere onderzoeker onder opgave van zijn naam, adres, functies, universitaire graden en ziekenhuiswerkzaamheden, alsmede van de plaats van behandeling voor iedere patiënt afzonderlijk te worden ingewonnen :

1. identificatie van de patiënt (bijvoorbeeld door middel van het dossiernummer);
2. criteria volgens welke de patiënt bij de proeven werd betrokken;
3. leeftijd van de patiënt;
4. geslacht van de patiënt;
5. de diagnose en de indicatie waarvoor het produkt werd toegediend, alsmede de antecedenen van de patiënt. Elk ter zake doend gegeven over eventuele andere ziekten van de patiënt dient te worden vermeld;

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 que 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 recapitulant 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;

6. de dosering en wijze van toediening van het produkt;

7. de frekwentie van de toediening en de daarbij genomen voorzorgen;

8. de duur van de behandeling en van de hierop aansluitende periode waarin de patiënt werd geobserveerd;

9. bijzonderheden over eerder of gelijktijdig, dat wil zeggen tijdens de gehele onderzoeksperiode, toegediende geneesmiddelen;

10. zo nodig, het gevolgde dieet;

11. alle resultaten van de klinische proeven (inclusief de ongunstige of negatieve resultaten), met volledige opgave van de klinische waarnemingen en van de resultaten van voor de beoordeling van de aanvraag noodzakelijke objectieve proeven met betrekking tot de werkzaamheid (radiologische en elektrische proeven, zoals elektroencefalogrammen of electrocardiogrammen, laboratoriumanalyses, functieproeven, enz.); de gevolgde methodes moeten worden opgegeven, evenals de betekenis van de verschillende waargenomen afwijkingen (variatie van de methode, individuele variatie, invloed van de medicatie);

12. alle informatie betreffende de geconstateerde, al dan niet schadelijke bijwerkingen, evenals de naar aanleiding daarvan getroffen maatregelen; het oorzakelijk verband moet met dezelfde zorgvuldigheid worden onderzocht als gebruikelijk is voor het vaststellen van een therapeutische werking;

13. een conclusie voor elk bijzonder geval.

Indien één of meer van de onder de punten 1 tot en met 13 genoemde elementen ontbreekt, moet dit worden gemotiveerd.

De vorenbedoelde gegevens dienen te worden toegezonden aan de Minister.

Degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van het geneesmiddel, treft alle nodige maatregelen ten einde ervoor te zorgen dat de oorspronkelijke documenten, die ten grondslag hebben gelegen aan de overgelegde gegevens, alsmede het codesysteem waarmee het verband kan worden gelegd tussen deze documenten en de betrokken patiënten, gedurende ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de dag van toezending van het dossier aan de bevoegde autoriteit.

2. Samenvatting en conclusies.

1. De klinische en experimenteel-therapeutische waarnemingen bijeengebracht volgens de punten 1 tot en met 13 van paragraaf 1, moeten worden samengevat, waarbij een overzicht wordt gegeven van de proeven en de resultaten daarvan; hierbij moet met name worden vermeld :

- a) het aantal behandelde patiënten, met opgave van de verdeling naar geslacht;
- b) selectie en samenstelling (volgens leeftijd) van de groepen waarop het onderzoek en de vergelijkende proeven worden uitgevoerd;
- c) het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig heeft afgebroken, alsmede de redenen daarvan;
- d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep :
 - niet aan enige therapie is onderworpen geweest;
 - een placebo heeft ontvangen;
 - een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;

e) de frekwentie van de waargenomen bijwerkingen;

f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare periode) op waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;

g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven en de variabiliteit hiertoe nopen.

2. De proefnemer moet tenslotte algemene conclusies trekken, waarbij hij zich binnen het kader van het uitgevoerde experimentele onderzoek uitspreekt over het niet schadelijk karakter bij normaal gebruik, de tolerantie, de therapeutische werking van het produkt, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling en eventueel bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen van overdosering.

C. Algemene beschouwingen

1. De klinicus moet steeds de gedane waarnemingen vermelden ten aanzien van :

- a) eventuele verschijnselen van gewinning, toxicomanie of ontwenning;
- b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;

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-toxicité et à l'effet thérapeutique.

Vu pour être annexé à notre arrêté du 16 septembre 1985.

BAUDOUIN

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,

J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique et à l'Environnement,

F. AERTS

MINISTÈRE DE LA PRÉVOYANCE SOCIALE

F. 85 — 2367

21 OCTOBRE 1985. — Arrêté royal portant répartition définitive du produit des retenues inscrites au Fonds pour l'équilibre financier de la sécurité sociale pour la période 1982-1984

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu l'article 67 de la Constitution;

Vu l'article 39 bis, § 3, de la loi du 29 juin 1981 établissant les principes généraux de la sécurité sociale des travailleurs salariés, inséré par l'arrêté royal n° 214 du 30 septembre 1983;

Vu la loi du 6 décembre 1984 portant confirmation des arrêtés royaux pris en exécution de l'article 1er, 3° à 10° de la loi du 6 juillet 1983 attribuant certains pouvoirs spéciaux au Roi, notamment l'article 10. (1°);

Vu la loi du 25 avril 1983 sur la gestion des organismes d'intérêt public de sécurité sociale et de prévoyance sociale, notamment l'article 15;

Vu l'avis du comité de gestion de l'Office national de Sécurité sociale émis le 11 octobre 1985;

Vu l'arrêté royal n° 50 du 24 octobre 1967 relatif à la pension de retraite et de survie des travailleurs salariés, notamment l'article 54, alinéa 3;

Vu l'urgence;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il s'avère nécessaire pour la reddition des comptes de la sécurité sociale des travailleurs salariés de procéder d'urgence à la répartition définitive des sommes inscrites au Fonds pour l'équilibre financier de la sécurité sociale;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1er. La répartition définitive du produit des retenues inscrites au Fonds visé respectivement par l'article 5 de l'arrêté royal n° 23 du 23 mars 1982 fixant pour 1982 une retenue sur une partie du pécule de vacances des travailleurs, par l'article 6, 3°, de l'arrêté royal n° 35 du 30 mars 1982 portant diminution temporaire des allocations familiales pour travailleurs salariés et pour les membres du personnel du secteur public d'un montant mensuel forfaitaire par famille, par l'article 7 de l'arrêté royal n° 36 du 30 mars 1982 fixant pour les appointés et salariés du secteur public et privé une cotisation spéciale et temporaire à charge des isolés et des familles sans enfants, par l'article 7 de l'arrêté royal n° 129 du 30 décembre 1982 fixant pour les appointés et salariés du secteur public et privé une cotisation spéciale à charge des isolés et des familles sans enfants,

c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van de proeven zijn uitgesloten.

2. Voor een nieuwe combinatie met een therapeutisch oogmerk moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor een nieuw geneesmiddel, en uit die gegevens moet blijken dat de nieuwe combinatie wat de onschadelijkheid en de werkzaamheid betreft gerechtvaardigd is.

Gezien om te worden gevoegd bij ons besluit van 16 september 1985.

BOUDEWIJN

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,

J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid en Leefmilieu,

F. AERTS

MINISTERIE VAN SOCIALE VOORZORG

N. 85 — 2367

21 OKTOBER 1985. — Koninklijk besluit tot definitieve verdeling van de opbrengst van de inhoudingen ingeschreven op het Fonds voor financieel evenwicht van de sociale zekerheid voor de periode 1982-1984

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

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

Gelet op artikel 67 van de Grondwet;

Gelet op artikel 39 bis, § 3, van de wet van 29 juni 1981 houdende de algemene beginselen van de sociale zekerheid voor werknemers, ingevoegd door het koninklijk besluit nr. 214 van 30 september 1983;

Gelet op de wet van 6 december 1984 tot bekrachtiging van de koninklijke besluiten vastgesteld ter uitvoering van artikel 1, 3° tot 10° van de wet van 6 juli 1983 tot toekenning van bepaalde bijzondere machten aan de Koning, inzonderheid op artikel 10 (1°);

Gelet op de wet van 25 april 1983 betreffende het beheer van de instellingen van openbaar nut voor sociale zekerheid en sociale voorzorg, inzonderheid op artikel 15;

Gelet op het advies van het beheerscomité van de Rijksdienst voor Sociale Zekerheid, uitgebracht op 11 oktober 1985;

Gelet op het koninklijk besluit nr. 50 van 24 oktober 1967, betreffende het rust- en overlevingspensioen der werknemers, inzonderheid op artikel 54, derde lid;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat het met het oog op de overlegging der rekeningen van de sociale zekerheid der werknemers, noodzakelijk blijkt dringend over te gaan tot de definitieve verdeling van de bedragen ingeschreven bij het Fonds voor financieel evenwicht van de sociale zekerheid;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De definitieve verdeling van de opbrengst der inhoudingen ingeschreven op bedoeld Fonds, respectievelijk bij artikel 5 van het koninklijk besluit nr. 23 van 23 maart 1982 tot instelling voor 1982 van een inhouding op een gedeelte van het vakantiegeld van de werknemers, bij artikel 6, 3°, van het koninklijk besluit nr. 35 van 30 maart 1982 houdende tijdelijke vermindering van de kinderbijslag voor werknemers en voor de personeelsleden van de openbare sector met een forfaitair maandelijks bedrag per gezin, bij artikel 7 van het koninklijk besluit nr. 36 van 30 maart 1982 tot instelling voor de loon- en weddetrekkenden van de openbare en van de privé-sector, van een bijzondere tijdelijke bijdrage ten laste van de alleenstaanden en van de gezinnen zonder kinderen, bij artikel 7 van het koninklijk besluit nr. 129 van 30 december 1982 tot instelling