

Art. 7. Voor de toepassing van artikel 16, § 6, 1ste alinea van de voornoemde collectieve arbeidsovereenkomst nr. 103 wordt "één eenheid" vervangen door "twee eenheden".

Art. 8. In uitvoering van artikel 16, § 8 van de voornoemde collectieve arbeidsovereenkomst nr. 103 komen de partijen overeen de drempel waarvan sprake in artikel 16, § 1 van voornoemde collectieve arbeidsovereenkomst nr. 103 niet te wijzigen.

Op ondernemingsvlak kan deze drempel verhoogd worden :

- hetzij op initiatief van de werkgever;
- hetzij op gemotiveerde vraag van de werknemers of hun vertegenwoordigers waarop de werkgever gemotiveerd al dan niet zijn akkoord betuigt en waarbij de partijen zich dienen aan te sluiten.

Art. 9. In toepassing van artikel 3 van voornoemde collectieve arbeidsovereenkomst nr. 127 wordt voor de periode van 1 januari 2017 tot en met 30 juni 2017 de leeftijdsgrens op 55 jaar gebracht voor de werknemers die in toepassing van artikel 8, § 1 van de voornoemde collectieve arbeidsovereenkomst nr. 103 hun arbeidsprestaties verminderen tot een halftijdse betrekking of verminderen met 1/5de en die voldoen aan de voorwaarden zoals bepaald in artikel 6, § 5, 2° en 3° van het koninklijk besluit van 12 december 2001, zoals gewijzigd door artikel 4 van het koninklijk besluit van 30 december 2014 :

- Ofwel 35 jaar beroepsverleden als loontrekkende kunnen rechtvaardigen in de zin van artikel 3, § 3 van het koninklijk besluit van 3 mei 2007 tot regeling van het stelsel van werkloosheid met bedrijfstoeslag;

- Ofwel tewerkgesteld zijn :

a) ofwel minstens 5 jaar, gerekend van datum tot datum, in een zwaar beroep in de zin van artikel 3, § 1 van het koninklijk besluit van 3 mei 2007 tot regeling van het stelsel van werkloosheid met bedrijfstoeslag. Deze periode van 5 jaar moet gelegen zijn in de loop van de voorafgaande 10 kalenderjaren, gerekend van datum tot datum;

b) ofwel minstens 7 jaar, gerekend van datum tot datum, in een zwaar beroep in de zin van artikel 3, § 1 van het koninklijk besluit van 3 mei 2007 tot regeling van het stelsel van werkloosheid met bedrijfstoeslag. Deze periode van 7 jaar moet gelegen zijn in de loop van de laatste 15 kalenderjaren, gerekend van datum tot datum;

c) ofwel minimaal 20 jaar in een arbeidsregime zoals bedoeld in artikel 1 van de collectieve arbeidsovereenkomst nr. 46 van 23 maart 1990 en algemeen verbindend verklaard bij het koninklijk besluit van 10 mei 1990.

Art. 10. Deze overeenkomst is van toepassing vanaf 1 januari 2017 tot en met 30 juni 2017.

Art. 11. De ondertekenende partijen vragen dat deze collectieve arbeidsovereenkomst algemeen verbindend zou verklaard worden per koninklijk besluit.

Gezien om te worden gevoegd bij het koninklijk besluit van 30 augustus 2017.

De Minister van Werk,
K. PEETERS

Art. 7. Pour l'application de l'article 16, § 6, alinéa 1^{er} de la convention collective de travail n° 103, "une unité" est remplacé par "deux unités".

Art. 8. En exécution de l'article 16, § 8 de la convention collective de travail n° 103 susmentionnée, les parties conviennent de ne pas modifier le seuil mentionné à l'article 16, § 1^{er} de la convention collective de travail n° 103 susmentionnée.

Ledit seuil peut être augmenté au niveau de l'entreprise :

- soit à l'initiative de l'employeur;
- soit à la demande motivée des travailleurs ou de leurs représentants, suite à laquelle l'employeur marque son accord ou son désaccord motivé. Les parties sont tenues de respecter cet accord ou désaccord.

Art. 9. En application de l'article 3 de la convention collective de travail n° 127, la limite d'âge est portée, pour la période du 1^{er} janvier 2017 au 30 juin 2017 inclus, à 55 ans pour les travailleurs qui diminuent leurs prestations de travail à un emploi à mi-temps ou d'un 1/5ème en application de l'article 8, § 1^{er} de la convention collective de travail n° 103 et qui satisfont aux conditions telles que fixées à l'article 6, § 5, 2° et 3° de l'arrêté royal du 12 décembre 2001, comme modifié par l'article 4 de l'arrêté royal du 30 décembre 2014 :

- Soit être en mesure d'attester d'un passé professionnel de 35 ans en tant que salarié dans le sens de l'article 3, § 3 de l'arrêté royal du 3 mai 2007 fixant le régime de chômage avec complément d'entreprise;

- Soit avoir été occupé :

a) soit au moins 5 ans, calculés de date à date, dans un métier lourd, dans le sens de l'article 3, § 1^{er} de l'arrêté royal du 3 mai 2007 fixant le régime du chômage avec complément d'entreprise. Cette période de 5 ans doit se situer au cours des 10 dernières années civiles, calculées de date à date;

b) soit au moins 7 ans, calculés de date à date, dans un métier lourd, dans le sens de l'article 3, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 3 mai 2007 fixant le régime de chômage avec complément d'entreprise. Cette période de 7 ans doit se situer au cours des 15 dernières années civiles, calculées de date à date;

c) soit au moins 20 ans dans un régime de travail tel que visé à l'article 1^{er} de la convention collective de travail n° 46 du 23 mars 1990 déclarée généralement obligatoire par l'arrêté royal du 10 mai 1990.

Art. 10. La présente convention est d'application du 1^{er} janvier 2017 au 30 juin 2017 inclus.

Art. 11. Les parties signataires demandent que la présente convention collective de travail soit rendue généralement obligatoire par arrêté royal.

Vu pour être annexé à l'arrêté royal du 30 août 2017.

Le Ministre de l'Emploi,
K. PEETERS

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

[C – 2018/31520]

27 JUNI 2018. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

FILIP, Koning der Belgen,
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de Grondwet, artikel 108;

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikelen 6, § 1^{er}sexies, vijfde lid, 7^{ter}, eerste lid, 12bis, § 1, negende lid, elfde lid, eerste zin, en dertiende lid, tweede zin, en 14bis, § 5;

Gelet op de wet van 15 april 1994 betreffende de bescherming van de bevolking en van het leefmilieu tegen de uit ioniserende stralingen voortspruitende gevaren en betreffende het Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle, artikelen 9, 19, eerste lid, derde streepje, en 20, eerste lid;

AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE

[C – 2018/31520]

27 JUIN 2018. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

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

Vu la Constitution, l'article 108;

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, les articles 6, § 1^{er}sexies, alinéa 5, 7^{ter}, alinéa 1^{er}, 12bis, § 1^{er}, alinéa 9, alinéa 11, première phrase, et alinéa 13, deuxième phrase, et 14bis, § 5 ;

Vu la loi du 15 avril 1994 relative à la protection de la population et de l'environnement contre les dangers résultant des rayonnements ionisants et relative à l'Agence fédérale de Contrôle nucléaire, les articles 9, 19, alinéa 1^{er}, troisième tiret, et 20, alinéa 1^{er};

Gelet op de wet van 20 juli 2006 betreffende de oprichting en de werking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, artikel 4, § 1, eerste lid en derde lid, 4°, a., b., g. en h.;

Gelet op de wet van 5 februari 2018 tot oprichting van Sciensano;

Gelet op het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik;

Gelet op het advies van de Inspecteur van financiën, gegeven op 30 november 2017;

Gelet op het akkoord van de Minister van Begroting, gegeven op 9 februari 2018;

Gelet op het advies 62.988/3 van de Raad van State, gegeven op 15 mars 2018, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van de Minister van Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

HOOFDSTUK 1. — *Omzetting van richtlijn (EU) 2017/1572 van de Commissie van 15 september 2017 tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad wat de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreft*

Artikel 1. Dit hoofdstuk voorziet in de omzetting van richtlijn (EU) 2017/1572 van de Commissie van 15 september 2017 tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad wat de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreft.

Art. 2. Artikel 2 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik wordt aangevuld met de bepalingen onder 25) en 26), luidende :

« 25) goede praktijken bij het vervaardigen (GMP) van geneesmiddelen :

het deel van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds worden vervaardigd, ingevoerd en gecontroleerd volgens kwaliteitsnormen die passen bij het beoogde gebruik ervan;

26) farmaceutisch kwaliteitssysteem :

het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben”.

Art. 3. Artikel 81 van hetzelfde besluit, vervangen bij het koninklijk besluit van 19 september 2013, wordt vervangen als volgt :

« Art. 81, § 1. Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moet rekening worden gehouden met de gedetailleerde richtsnoeren in volume 4 (*“Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use”*) van de voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie. Het FAGG maakt een Nederlandse, Franse en Duitse vertaling ervan bekend op zijn website.

In het geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moet rekening worden gehouden met de specifieke richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, in volume 4 (*“Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use”*) van de voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie. Het FAGG maakt een Nederlandse, Franse en Duitse vertaling ervan bekend op zijn website.

§ 2. De richtsnoeren inzake de geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging voor hulpstoffen zijn opgenomen in bijlage IV^{ter} bij dit besluit.”

Art. 4. Artikel 82 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt :

“Art. 82, § 1. Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12bis, § 1, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 74 en 75, alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12bis, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 81, wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet.

Vu la loi du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, l'article 4, § 1^{er}, alinéa 1^{er} et alinéa 3, 4°, a., b., g. et h.;

Vu la loi du 5 février 2018 portant création de Sciensano, les articles 4, § 1^{er}, 1° et 3°, et 25;

Vu l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire;

Vu l'avis de l'Inspecteur des finances, donné le 30 novembre 2017;

Vu l'accord du Ministre du budget, donné le 9 février 2018;

Vu l'avis 62.988/3 du Conseil d'Etat, donné le 15 mars 2018, en application de l'article 84, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, 2°, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973;

Sur la proposition de la Ministre de la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

CHAPITRE 1^{er}. — *Transposition de la directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain*

Article 1^{er}. Le présent chapitre transpose la directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

Art. 2. L'article 2 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire est complété par les 25) et 26), rédigés comme suit :

« 25) bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments :

l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés;

26) système de qualité pharmaceutique :

la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ».

Art. 3. L'article 81 du même arrêté, remplacé par l'arrêté royal du 19 septembre 2013, est remplacé par ce qui suit :

« Art. 81, § 1^{er}. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, tels que repris à l'annexe IV du présent arrêté, il y a lieu de tenir compte des lignes directrices détaillées du volume 4 (*“Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use”*) de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, publiées sur le site de la Commission européenne. L'AFMPS en publie une traduction en français, en néerlandais et en allemand sur son site internet.

Dans le cas des médicaments de thérapie innovante, il y a lieu de tenir compte des lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante du volume 4 (*“Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use”*) de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, publiées sur le site de la Commission européenne. L'AFMPS en publie une traduction en français, en néerlandais et en allemand sur son site internet.

§ 2. Les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients sont reprises à l'annexe IV^{ter} du présent arrêté. ».

Art. 4. L'article 82 du même arrêté est remplacé par ce qui suit :

« Art. 82, § 1^{er}. L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12bis, § 1^{er}, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrits aux articles 74 et 75, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visées à l'article 12bis, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 81, est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la même loi.

§ 2. De in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen bedoelde personen kunnen zich laten vergezellen door experten te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels kan dit onderzoek gezamenlijk worden verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van Sciensano.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

§ 3. De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

§ 4. Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.

Art. 5. In Deel I, Titel VI, Hoofdstuk I, van hetzelfde besluit wordt een artikel 83/1 ingevoegd, luidende :

“Art. 83/1. In het kader van inspecties inzake de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, zorgt het FAGG ervoor dat in zijn inspectiediensten een degelijk kwaliteitssysteem wordt opgezet en toegepast, waaraan het personeel en de leidinggevenden van de inspectiediensten voldoen. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd. Dit kwaliteitssysteem is gebaseerd op het kader van kwaliteitssysteem opgenomen in bijlage IVbis bij dit besluit. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd.”.

Art. 6. In hetzelfde besluit wordt de bijlage IV vervangen door de bijlage 1 gevoegd bij dit besluit.

Art. 7. In hetzelfde besluit wordt een bijlage IVbis ingevoegd die als bijlage 2 is gevoegd bij dit besluit.

Art. 8. Dit hoofdstuk treedt in werking zes maanden na de datum waarop de in artikel 82, derde lid, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde mededeling in het *Publicatieblad van de Europese Unie* is bekendgemaakt.

HOOFDSTUK 2. — *Diverse wijzigingen*

Art. 9. In artikel 75, eerste lid, van hetzelfde besluit wordt de zin “Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 84 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001.” opgeheven.

Art. 10. In artikel 113bis, tweede lid, van hetzelfde besluit, ingevoegd bij het koninklijk besluit van 19 september 2013, worden de woorden “het telefoonnummer en” opgeheven.

Art. 11. Artikel 142, van hetzelfde koninklijk besluit, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 10 september 2009, wordt aangevuld met de bepalingen onder 16) en 17), luidende :

- « 16) goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen :
het deel van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds worden vervaardigd, ingevoerd en gecontroleerd volgens kwaliteitsnormen die passen bij het beoogde gebruik ervan;
- 17) farmaceutisch kwaliteitssysteem :
het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben. ».

Art. 12. In artikel 202, eerste lid, van hetzelfde besluit wordt de zin “Bovendien moet in de aanvraag aangetoond worden dat de bevoegde persoon bedoeld in artikel 211 tevens erkend is in toepassing van artikel 47 van bovenvermeld koninklijk besluit van 20 juli 2001.” opgeheven.

Art. 13. Artikel 208 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt :

« Art. 208. Voor de interpretatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen zoals opgenomen in bijlage IV bij dit besluit moet rekening worden gehouden met de gedetailleerde richtsnoeren in volume 4 (“*Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use*”) van de voorschriften inzake geneesmiddelen in de

§ 2. Les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments peuvent se faire accompagner par des experts désignés à cet effet par le Ministre ou par son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérum, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de Sciensano, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

§ 3. Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

§ 4. Un rapport comprenant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne chargée de la direction de l'enquête, visée au paragraphe 3, communique ce rapport au Ministre ou à son délégué. ».

Art. 5. Dans la Partie I, Titre VI, Chapitre I^{er}, du même arrêté, il est inséré un article 83/1 rédigé comme suit :

« Art. 83/1. Dans le cadre des inspections relatives à la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'AFMPS établit et applique dans ses services d'inspection un système de qualité correctement conçu auquel se conforment le personnel et l'encadrement des services d'inspection. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. Ce système de qualité est basé sur le cadre du système de qualité repris en annexe IVbis du présent arrêté. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. ».

Art. 6. Dans le même arrêté royal, l'annexe IV est remplacée par l'annexe 1 jointe au présent arrêté.

Art. 7. Dans le même arrêté royal, il est inséré une annexe IVbis qui est jointe en annexe 2 du présent arrêté.

Art. 8. Le présent chapitre entre en vigueur six mois après la date de publication au *Journal officiel de l'Union européenne* de l'avis visé à l'article 82, paragraphe 3, du règlement (UE) n° 536/2014.

CHAPITRE 2. — *Modifications diverses*

Art. 9. Dans l'article 75, alinéa 1^{er}, du même arrêté, la phrase « En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 84 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné. » est abrogée.

Art. 10. Dans l'article 113bis, alinéa 2, du même arrêté, inséré par l'arrêté royal du 19 septembre 2013, les mots « le numéro de téléphone et l'adresse e-mail auxquels » sont remplacés par les mots « l'adresse e-mail à laquelle ».

Art. 11. L'article 142 du même arrêté royal, modifié par l'arrêté royal du 10 septembre 2009, est complété par les 16) et 17), rédigés comme suit :

- « 16) bonnes pratiques de fabrication des médicaments :
l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés;
- 17) système de qualité pharmaceutique :
la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ».

Art. 12. Dans l'article 202, alinéa 1^{er}, du même arrêté, la phrase « En outre, il faut démontrer dans la demande que la personne qualifiée visée à l'article 211 est également reconnue en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 susmentionné. » est abrogée.

Art. 13. L'article 208 du même arrêté, est remplacé par ce qui suit :

« Art. 208. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, tels que repris à l'annexe IV du présent arrêté, il y a lieu de tenir compte des lignes directrices détaillées du volume 4 (“*Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use*”) de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne, publiées

Europese Unie, zoals bekendgemaakt op de website van de Europese Commissie, zowel voor geneesmiddelen als voor actieve substanties die als grondstof worden gebruikt. Het FAGG maakt een Nederlandse, Franse en Duitse vertaling ervan bekend op zijn website.

Art. 14. Artikel 209 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt :

« Art. 209, § 1. Het onderzoek omtrent de juistheid van de verstrekte inlichtingen bedoeld in artikel 12bis, tiende lid, van de wet op de geneesmiddelen en omschreven in de artikelen 201 en 202 alsook omtrent de conformiteit met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen bedoeld in artikel 12bis, elfde lid, van dezelfde wet en omschreven in artikel 208 wordt uitgevoerd door de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van dezelfde wet.

§ 2. Deze personen kunnen zich laten vergezellen door experten te dien einde aangeduid door de Minister of zijn afgevaardigde.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen of geneesmiddelen op basis van bloed, cellen of weefsels kan dit onderzoek gezamenlijk worden verricht met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van Sciensano.

Indien de vergunningsaanvraag betrekking heeft op radiofarmaca kan dit onderzoek gezamenlijk verricht worden met één van de door de Minister of zijn afgevaardigde aangeduide personeelsleden van het Federaal Agentschap voor de Nucleaire Controle.

§ 3. De Minister of zijn afgevaardigde belast één van de personen bedoeld in artikel 14, § 1, van de wet op de geneesmiddelen met de leiding van het onderzoek.

§ 4. Van dit onderzoek wordt een verslag opgesteld met gemotiveerde conclusies. De persoon bedoeld in het tweede lid deelt het verslag mee aan de Minister of zijn afgevaardigde.”

Art. 15. In Deel II, Titel VI, Hoofdstuk I, van hetzelfde besluit wordt een artikel 83/1 ingevoegd, luidende :

“Art. 210/1. In het kader van inspecties inzake de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, zorgt het FAGG ervoor dat in zijn inspectiediensten een degelijk kwaliteitssysteem wordt opgezet en toegepast, waaraan het personeel en de leidinggevenden van de inspectiediensten voldoen. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd. Dit kwaliteitssysteem is gebaseerd op het kader van kwaliteitssysteem opgenomen in bijlage IVbis bij dit besluit. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd.”

Art. 16. In artikel 238 van hetzelfde besluit wordt paragraaf 2 vervangen als volgt :

“§ 2. Overeenkomstig artikel 6, § 1sexies, tweede lid, van de wet op de geneesmiddelen, is de houder van de VHB verplicht de minister of zijn afgevaardigde onverwijld in kennis te stellen van elke stap die door de hem is ondernomen om het in de handel brengen van een geneesmiddel op te schorten of een geneesmiddel uit de handel te nemen onder opgave van de redenen van deze stap indien deze betrekking heeft op de werkzaamheid van het geneesmiddel of op de bescherming van de volksgezondheid.”

Art. 17. In hetzelfde besluit wordt een bijlage IVter ingevoegd die als bijlage 3 is gevoegd bij dit besluit.

HOOFDSTUK 3. — Slotbepaling

Art. 18. De minister bevoegd voor Volksgezondheid is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 27 juni 2018.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

sur le site de la Commission européenne, aussi bien en ce qui concerne les médicaments que les substances actives utilisées comme matière premières. L'AFMPS en publie une traduction en français, en néerlandais et en allemand sur son site internet.

Art. 14. L'article 209 du même arrêté est remplacé par ce qui suit :

« Art. 209, § 1^{er}. L'enquête sur l'exactitude des renseignements fournis visés à l'article 12bis, alinéa 10, de la loi sur les médicaments et décrites aux articles 201 et 202, ainsi que sur la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments visées à l'article 12bis, alinéa 11, de la même loi et décrites à l'article 208 est effectuée par les personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la même loi.

§ 2. Ces personnes peuvent se faire accompagner d'experts désignés à cet effet par le Ministre ou son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, des vaccins, des antigènes ou des médicaments à base de sang, de cellules ou de tissus, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel Sciensano, désignés à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

Lorsque la demande d'autorisation concerne des médicaments radiopharmaceutiques, cette enquête peut être effectuée conjointement avec l'un des membres du personnel de l'Agence fédérale de Contrôle Nucléaire, désigné à cette fin par le Ministre ou par son délégué.

§ 3. Le Ministre ou son délégué charge une des personnes visées à l'article 14, § 1^{er}, de la loi sur les médicaments, de la direction de l'enquête.

§ 4. Un rapport incluant des conclusions motivées est rédigé sur base de cette enquête. La personne visée à l'alinéa 2 communique ce rapport au Ministre ou à son délégué. »

Art. 15. Dans la Partie II, Titre VI, Chapitre I^{er}, du même arrêté, il est inséré un article 83/1 rédigé comme suit :

« Art. 210/1. Dans le cadre des inspections relatives à la conformité aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, l'AFMPS établit et applique dans ses services d'inspection un système de qualité correctement conçu auquel se conforment le personnel et l'encadrement des services d'inspection. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. Ce système de qualité est basé sur le cadre du système de qualité repris en annexe IVbis du présent arrêté. Le système de qualité est actualisé si nécessaire. »

Art. 16. Dans l'article 238 du même arrêté, le paragraphe 2 est remplacé par ce qui suit :

« § 2. Conformément à l'article 6, § 1^{er}sexies, alinéa 2, de la loi sur les médicaments, le titulaire de l'AMM est tenu de notifier immédiatement au ministre ou à son délégué toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament ou , retirer un médicament du marché', en indiquant les raisons de cette action' si celle-ci concerne l'efficacité de ce médicament ou la protection et la santé publique””. L'AFMPS en informe l'Agence européenne ».

Art. 17. Dans le même arrêté royal, il est inséré une annexe IVter qui est jointe en annexe 3 du présent arrêté.

CHAPITRE 3. — Disposition finale

Art. 18. Le ministre qui a la Santé publique dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 27 juin 2018.

PHILIPPE

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

Bijlage 1 bij het koninklijk besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Bijlage IV. - Beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen.

I. Deze bijlage is van toepassing op geneesmiddelen bedoeld in Deel I en Deel II van dit besluit.

Annexe 1 à l'arrêté royal du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

Annexe IV. Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

I. Cette annexe est d'application aux médicaments visés à la Partie I^{re} et à la Partie II du présent arrêté.

II. In deze bijlage wordt verstaan onder “fabrikant” : elke persoon die werkzaamheden uitoefent waarvoor een vergunning als bedoeld in artikel 12bis, § 1, eerste en vijfde lid, van de wet op de geneesmiddelen.

III. Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen.

1. De fabrikant verricht de fabricagehandelingen in overeenstemming met de goede praktijken bij het vervaardigen en de vergunning voor de vervaardiging. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.

2. Bij de invoer van geneesmiddelen uit derde landen ziet de invoerder erop toe dat bij de vervaardiging van de geneesmiddelen normen zijn toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die van de goede praktijken bij het vervaardigen die in de Unie zijn vastgesteld, en dat de geneesmiddelen zijn gefabriceerd door daartoe gemachtigde fabrikanten.

IV. Naleving van de VHB.

1. De fabrikanten uitvoeren alle fabricage- of invoerhandelingen voor geneesmiddelen die onder een VHB vallen uit, overeenkomstig de informatie die in de aanvraag van die VHB is vermeld.

2. De fabrikant evalueert op gezette tijden zijn fabricagemethoden in het licht van de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

Wanneer een wijziging van het dossier van de VHB noodzakelijk is, wordt de aanvraag tot wijziging ingediend bij de bevoegde overheden van de lidstaten die de VHB hebben verleend of bij het EMA, overeenkomstig artikel 4, § 1, van de verordening (EG) nr. 726/2004.

V. Farmaceutisch kwaliteitssysteem.

De fabrikant zet op, voert uit en handhaaft een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem, waarbij het hoger leidend personeel en het personeel van de diverse diensten actief worden betrokken.

VI. Personeel.

1. De fabrikant wordt verplicht op elke fabricage- of invoerlocatie over een voldoende aantal bekwame en toereikend gekwalificeerde personeelsleden te beschikken om aan de doelstelling van het farmaceutische kwaliteitssysteem te kunnen voldoen.

2. De taken van het leidend personeel en toezichthoudende personeel, met inbegrip van de in het artikel 84, hetzij artikel 211 van dit besluit bedoelde bevoegde personen, die voor de toepassing van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden in de functieomschrijvingen vastgesteld. De hiërarchische verhoudingen tussen deze personeelsleden worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.

3. Het in punt 2 bedoelde personeel moet over voldoende bevoegdheden beschikken om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.

4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en nascholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitsborging en goede praktijken bij het vervaardigen.

5. Er worden op de te verrichten werkzaamheden afgestemde bedrijfshygiënische programma's opgesteld en in acht genomen. Deze programma's omvatten in het bijzonder procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel.

VII. Bedrijfsruimten en uitrusting.

1. De fabrikant wordt verplicht erop toe te zien dat de bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. De bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting worden zodanig gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en dat die doeltreffend gereinigd en onderhouden kunnen worden, teneinde besmetting, kruisbesmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het geneesmiddel te voorkomen.

3. De bedrijfsruimten en de uitrusting die worden gebruikt voor fabricage- of invoerhandelingen die voor de kwaliteit van de geneesmiddelen van wezenlijk belang zijn, voldoen aan de passende kwalificaties en worden op passende wijze gevalideerd.

VIII. Documentatie.

1. De fabrikant wordt verplicht een documentatiesysteem op te zetten en bij te houden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en gegevens betreffende de verschillende verrichte fabricagehandelingen.

II. Dans cette annexe, l'on entend par « fabricant » : toute personne se livrant à des activités pour lesquelles l'autorisation visée à l'article 12bis, § 1^{er}, alinéas 1^{er} et 5, de la loi sur les médicaments est exigée.

III. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication.

1. Le fabricant réalise les opérations de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à leur autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments uniquement destinés à l'exportation.

2. Pour les médicaments importés de pays tiers, l'importateur s'assure qu'ils ont été fabriqués selon des normes au moins équivalentes aux normes de bonnes pratiques de fabrication établies dans l'Union et par des fabricants dûment autorisés.

IV. Respect de l'AMM.

1. Les fabricants réalisent toutes les opérations de fabrication ou d'importation de médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché conformément aux informations fournies dans la demande d'AMM.

2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques.

Si une modification du dossier d'AMM est nécessaire, la demande de modification est soumise aux autorités compétentes des Etats membres qui ont octroyé l'AMM ou à l'EMA, conformément à l'article 4, § 1^{er}, du règlement (CE) n° 726/2004.

V. Système de qualité pharmaceutique.

Le fabricant établit, applique et entretient un système de qualité pharmaceutique efficace, impliquant la participation active de la direction et du personnel des différents services.

VI. Personnel.

1. Le fabricant est tenu d'avoir à sa disposition, sur chaque site de fabrication ou d'importation, un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications appropriées pour atteindre l'objectif du système de qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris les personnes qualifiées visées soit à l'article 84 soit à l'article 211 du présent arrêté, qui sont chargés de l'instauration et de l'application des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans leurs descriptions de tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. L'organigramme et les descriptions de tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au point 2 est investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Le personnel reçoit initialement, puis de façon répétée, une formation dont l'efficacité est vérifiée, portant en particulier sur les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités à exécuter sont établis et observés. Ils comportent, en particulier, des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

VII. Locaux et équipements.

1. En ce qui concerne les locaux et les équipements de fabrication, le fabricant est tenu de veiller à ce qu'ils soient implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés.

2. Les locaux et les équipements de fabrication sont disposés, conçus et exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination, contamination croisée et, de manière générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication ou d'importation décisives pour la qualité des produits sont soumis à une qualification et à une validation appropriées.

VIII. Documentation.

1. Le fabricant est tenu de mettre en place et d'entretenir un système de documentation constitué des spécifications, des formules de fabrication, des consignes de traitement et d'emballage, des procédures et des registres ayant trait aux différentes opérations de fabrication

Het documentatiesysteem staat garant voor de kwaliteit en de integriteit van de gegevens. De documenten zijn duidelijk en foutloos en worden tevens bijgewerkt. Er worden van tevoren opgestelde procedures voor de algemene fabricagehandelingen en -omstandigheden, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij, ter beschikking gehouden. Met behulp van deze documenten moet het ontstaansverloop van elke partij kunnen worden nagegaan.

De fabrikant wordt verplicht documentatie die op een partij van een geneesmiddel betrekking heeft, tot ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij of, indien dat langer is, tot ten minste vijf jaar na de in hetzij artikel 86 hetzij artikel 213 van dit besluit bedoelde verklaring te bewaren.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, wordt de fabrikant verplicht eerst het systeem te valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren worden opgeslagen. De in die systemen opgeslagen gegevens moeten gemakkelijk in leesbare vorm ter beschikking kunnen worden gesteld en worden op verzoek aan het FAGG en aan de bevoegde instanties van de andere Lidstaten verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden beveiligd tegen onrechtmatige toegang en beschermd tegen verlies of beschadiging, bijvoorbeeld door middel van duplicering, back-ups of overbrenging op een ander opslagsysteem, en er worden controlespunten bijgehouden.

IX. Productie.

1. De fabrikanten verrichten de verschillende productiehandelingen volgens tevoren opgestelde instructies en procedures en overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. De fabrikant zorgt ervoor dat adequate en toereikende middelen beschikbaar zijn voor procesinterne controles. Alle afwijkingen van het proces en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. De fabrikant wordt verplicht passende technische en organisatorische maatregelen te nemen om kruisbesmetting en vermenging te voorkomen.

3. Elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in het fabricageproces van een geneesmiddel wordt gevalideerd. De kritieke fasen van de fabricageprocessen worden regelmatig opnieuw gevalideerd.

X. Kwaliteitscontrole.

1. De fabrikant wordt verplicht een systeem voor kwaliteitscontrole op te zetten en bij te houden, dat onder leiding staat van een persoon die de vereiste kwalificaties bezit en onafhankelijk van de fabricage is.

Die persoon beschikt over of heeft toegang tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole die over voldoende personeel beschikken en toereikend zijn uitgerust om het noodzakelijke onderzoek van en de noodzakelijke controle op de grondstoffen en de verpakkingsmaterialen alsmede de controle op de halffabricaten en afgewerkte geneesmiddelen te kunnen uitvoeren.

2. Voor geneesmiddelen, met inbegrip van geneesmiddelen die uit derde landen zijn ingevoerd, kan gebruik worden gemaakt van contractlaboratoria indien dat overeenkomstig punt X van deze bijlage en overeenkomstig artikel 12, tweede lid, hetzij artikel 151, tweede lid, van dit besluit is toegestaan.

3. Bij de laatste controle van het afgewerkte geneesmiddel voordat het voor verkoop of distributie wordt vrijgegeven, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analysesresultaten ook rekening gehouden met essentiële informatie als de omstandigheden tijdens de fabricage, de uitkomsten van procesinterne controles, het onderzoek van de fabricagedocumenten en de vraag of het geneesmiddel, met inbegrip van het uiteindelijk verpakte geneesmiddel, aan de specificaties voldoet.

4. Van elke partij afgewerkte geneesmiddelen worden tot ten minste één jaar na de vervaldatum monsters bewaard.

Monsters van de bij het fabricageproces gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water, worden tot ten minste twee jaar na de vrijgave van het geneesmiddel bewaard. Die periode kan korter zijn als in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters worden ter beschikking van het FAGG en van bevoegde instanties van de andere Lidstaten gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale moeilijkheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met het FAGG of met de bevoegde instantie van een andere Lidstaat worden overeengekomen.

effectuées. Le système de documentation assure la qualité et l'intégrité des données. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication ainsi que de documents spécifiques à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.

Le fabricant est tenu de conserver la documentation relative à un lot pendant au moins un an après la date de péremption du lot ou au moins cinq ans après l'attestation visée soit à l'article 86 soit à l'article 213 du présent arrêté, si ce délai est plus long.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant est tenu de valider au préalable les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période de conservation prévue. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées sous une forme lisible et transmises à l'AFMPS et aux autorités compétentes des autres Etats membres sur demande. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées des risques d'accès non autorisé, de perte et d'endommagement par des techniques de copies, de sauvegarde et de transfert sur un autre système de mémorisation, et des pistes de vérification sont tenues à jour.

IX. Production.

1. Les fabricants réalisent les différentes opérations de production conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Le fabricant prévoit des moyens adéquats et suffisants pour la réalisation des contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

2. Les fabricants sont tenus de prendre des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour éviter les contaminations croisées et les mélanges.

3. Tout nouveau procédé de fabrication d'un médicament ou toute modification importante d'un procédé de fabrication existant est validé. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement révalidées.

X. Contrôle de la qualité.

1. Le fabricant est tenu d'établir et d'entretenir un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Cette personne a à sa disposition ou peut accéder à un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements appropriés pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières premières, des matériaux d'emballage, ainsi qu'aux essais des produits intermédiaires et des médicaments finis.

2. Dans le cas des médicaments, y compris ceux importés de pays tiers, le recours à des laboratoires sous contrat est possible s'il a été autorisé conformément au point X de la présente annexe et conformément soit à l'article 12, alinéa 2, soit à l'article 152, alinéa 2, du présent arrêté.

3. Au cours du contrôle final du médicament fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution, le système de contrôle de la qualité prend en compte, outre les résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ses spécifications, y compris le conditionnement final.

4. Des échantillons de chaque lot de médicaments finis sont conservés pendant au moins un an après la date de péremption.

Des échantillons des matières premières, autres que les solvants, les gaz et l'eau, utilisées dans le procédé de fabrication sont conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont gardés à la disposition de l'AFMPS et des autorités compétentes des autres Etats membres.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec l'AFMPS ou avec les autorités compétentes d'un autre Etat membre, pour l'échantillonnage et la conservation des matières premières et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

XI. Uitbesteding.

1. De uitbesteding van elke fabricage- of invoerhandeling of daarmee verband houdende handeling geschiedt bij een schriftelijk contract.

2. In het contract worden de verantwoordelijkheden van elke contractsluitende partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt bepaald dat de opdrachtnemer de goede praktijken bij het vervaardigen moet naleven en wordt vastgesteld op welke wijze het hetzij in artikel 84 hetzij in artikel 211 van dit besluit bedoelde bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor het certificeren van elke partij, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbestedende contractsluitende partij geen aan hem krachtens het contract toevertrouwde werkzaamheden verder uitbesteden.

4. De opdrachtnemer moet voldoen aan de in de Unie vastgestelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen die op de betrokken handelingen van toepassing zijn en onderwerpt zich aan inspecties door de bevoegde autoriteiten krachtens hetzij artikel 82 hetzij artikel 209 van dit besluit.

XII. Klachten en terugroepen van geneesmiddelen.

1. De fabrikant zet een systeem op voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen die zich in het distributienet bevinden op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken. De fabrikant wordt verplicht de bevoegde autoriteit, en in voorkomend geval de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, op de hoogte te brengen van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben en geeft, voor zover mogelijk, ook de landen van bestemming aan.

2. Het terugroepen van geneesmiddelen geschiedt overeenkomstig de hetzij in artikel 113 hetzij in artikel 238 van dit besluit bedoelde voorschriften.

XIII. Zelfinspectie

De fabrikant wordt verplicht in het kader van het farmaceutische kwaliteitssysteem geregeld zelfinspecties uit te voeren om toezicht te houden op de toepassing en de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen en eventueel noodzakelijke corrigerende en/of preventieve maatregelen voor te stellen. Er worden gegevens over die zelfinspecties en eventuele daarna genomen corrigerende maatregelen bijgehouden.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

FILIP

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

Bijlage 2 bij het koninklijk besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Bijlage IVbis. Kader voor kwaliteitssystemen voor GMP-inspectiediensten

1. Inleiding

1.1 Eén van de hoofddoelstellingen van de Inspecteurswerkgroep voor goede praktijken bij het vervaardigen (GMP) en voor goede distributiepraktijken (GDP) is het opzetten en handhaven van een systeem voor wederzijdse erkenning van nationale inspecties met betrekking tot de fabricage van en, indien relevant, groothandel in geneesmiddelen en voor de administratieve samenwerking tussen lidstaten (LS) van de Europese Economische Ruimte (EER). De algemene vereisten voor nationale farmaceutische inspectiediensten zijn het voldoen aan de eisen van de nationale wetgeving en van de relevante Europese verordeningen voor landen in de EER. Specifieke verplichtingen van inspecties zoals opgenomen in nationale wetgeving en eventueel in Europese richtlijnen moeten worden verwerkt in de kwaliteitssystemen van de nationale inspectiedienst.

1.2 Dit document schetst de vereisten voor de kwaliteitssystemen voor Farmaceutische GMP inspectiediensten. Het wordt beoogd dat elke Farmaceutische GMP inspectiedienst het document gebruikt als grondslag voor het ontwikkelen en ten uitvoer brengen van zijn

XI. Opérations externalisées.

1. Toute opération de fabrication ou d'importation, ou liée à la fabrication ou à l'importation, qui est externalisée fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie, notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant, ainsi que la façon dont la personne qualifiée visée soit à l'article 84 soit à l'article 211 du présent arrêté, responsable de la certification de chaque lot, doit exercer ses responsabilités.

3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.

4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication applicables aux opérations concernées qui sont établis dans l'Union et se soumet aux inspections des autorités compétentes, en vertu soit de l'article 82 soit de l'article 209 du présent arrêté.

XII. Réclamations et rappel de produits.

1. Le fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments entrés dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut doit être enregistrée et examinée par le fabricant. Le fabricant est tenu d'informer l'autorité compétente et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait entraîner un rappel de médicament ou une restriction anormale de l'offre et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

2. Tout rappel est effectué conformément aux exigences prévues soit à l'article 113 soit à l'article 238 du présent arrêté.

XIII. Auto-inspection

1. Le fabricant est tenu de procéder à des auto-inspections répétées dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives et/ou actions préventives nécessaires. Il est tenu d'un registre de ces auto-inspections et de toute mesure corrective prise en conséquence.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire.

PHILIPPE

Par le Roi :
La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

Annexe 2 à l'arrêté royal du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

Annexe IVbis. Cadre de systèmes qualité pour les services d'inspection BPF

1. Introduction

1.1 L'un des principaux objectifs du groupe de travail des inspecteurs des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des bonnes pratiques de distribution (BPD) est d'établir et d'entretenir un système de reconnaissance mutuelle des inspections nationales eu égard à la fabrication et, le cas échéant, à la distribution en gros de médicaments et une collaboration administrative entre les États membres (EM) et l'Espace économique européen (EEE). Les exigences générales des services d'inspection pharmaceutiques nationaux consistent à remplir les exigences de la législation nationale et des directives européennes pertinentes pour les pays de l'EEE. Les obligations spécifiques des inspections figurant dans la législation nationale et les directives européennes doivent être intégrées dans les systèmes qualité du service d'inspection national.

1.2 Ce document souligne les exigences du système qualité pour les services d'inspection pharmaceutiques BPF. Le but est que chaque service d'inspection pharmaceutique BPF utilise ce document comme base pour élaborer et mettre en œuvre son système qualité et pour

kwiteitssysteem en voor het opstellen van de kwaliteitshandleiding. Niet alleen vormt dit een grondslag voor zelfbeoordeling en een referentiedocument voor gebruik door externe beoordelaars, maar ook genereert het opzetten en handhaven van een effectief kwaliteitssysteem, vertrouwen binnen en tussen nationale Farmaceutische GMP inspectiediensten bij de beoordeling van de naleving van goede manier van produceren en/of goede distributiepraktijken.

1.3 Nationale Farmaceutische GMP inspectiediensten, de Europese Commissie (EC), het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) en de samenwerkingsregeling inzake farmaceutische inspectie (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme – (PIC/S)) moeten met elkaar samenwerken door het uitwisselen van ervaringen met het handhaven en de toepassing van kwaliteitssystemen en bij de verdere ontwikkeling van dit document.

1.4 Slechts op basis van vrijwilligheid zou dit document nuttig kunnen zijn voor (andere) inspectiediensten die naleving van GXP beoordelen, of voor de inspectie van apotheken.

1.5 Bij het opstellen van deze tekst liet de werkgroep zich leiden door :

EN ISO/IEC 17020 :2005 Algemene criteria voor het functioneren van verschillende soorten instellingen die inspecties uitvoeren;

EN ISO/IEC 17023 :2006 Algemene vereisten voor instellingen die beoordeling en certificatie/registratie van kwaliteitssystemen uitvoeren;

ISO 9001-2000 Kwaliteitsmanagementsystemen - Vereisten;

ISO 9004-2000 Kwaliteitsmanagementsystemen : richtlijnen voor prestatieverbetering;

ISO 19011 : 2002 Richtsnoeren voor het uitvoeren van audits van managementsystemen voor kwaliteit en/of milieu;

PI 002-1 : 2000 Aanbevelingen voor de vereisten van kwaliteitssystemen voor farmaceutische inspectiediensten;

Mei 2001 Herziene verzameling van communautaire procedures voor de administratieve samenwerking en de harmonisatie van inspecties;

1998 Notulen van het PIC-PIC/S-seminarie over kwaliteitssystemen voor farmaceutische inspectiediensten.

2. Doel

2.1 Het primaire doel van een kwaliteitssysteem is het garanderen dat gepaste kwaliteitsnormen worden gehandhaafd. Het doel van het aannemen van een gemeenschappelijke norm voor de eisen van kwaliteitssystemen is het bereiken van consistentie in de inspectienormen tussen nationale Farmaceutische GMP inspectiediensten en daardoor wederzijdse erkenning van die inspectiediensten mogelijk te maken. Deze norm moet de uitvoering van het gemeenschappelijke Europese auditprogramma en het gemeenschappelijke PIC/S-herbeoordelingsprogramma vergemakkelijken.

2.2 Elke nationale GMP-inspectiedienst moet dit document gebruiken als de grondslag voor het ontwikkelen van zijn eigen kwaliteitssysteem, zodat de inspectiewerkzaamheden van elke inspectiedienst worden uitgevoerd in overeenstemming met een systeem dat verenigbaar is met de systemen van de andere lidstaten.

3. Toepassingsgebied

3.1 Dit document omschrijft de vereisten voor kwaliteitssystemen voor nationale farmaceutische inspectiediensten die zich bezighouden met de goede manier van produceren.

3.2 Waar inspecties van groothandel worden vereist door nationale regelgeving en die moeten worden uitgevoerd door de nationale Farmaceutische GMP inspectiedienst, omschrijft dit document de vereisten voor het kwaliteitssysteem van nationale farmaceutische inspectiediensten die zich bezighouden met goede distributiepraktijken voor geneesmiddelen.

3.3 Het kwaliteitssysteem moet betrekking hebben op alle werkzaamheden in verband met het inspectieproces.

4. Definities

4.1 Kwaliteitssysteem :

De som van alles wat nodig is om het kwaliteitsbeleid van een organisatie uit te voeren en kwaliteitsdoelstellingen te realiseren. Dit omvat de organisatiestructuur, verantwoordelijkheden, procedures, systemen, processen en middelen. Gewoonlijk worden deze aspecten behandeld in verschillende soorten documenten zoals de kwaliteitshandleiding en gedocumenteerde procedures en werkwijzen.

préparer le manuel de qualité. En plus de fournir une base pour l'autoévaluation et un document de référence qui sera utilisé par des évaluateurs externes, le fait d'établir et d'entretenir un système qualité efficace créera de la confiance au sein des services d'inspection pharmaceutiques BPF nationaux et entre ces derniers en ce qui concerne l'évaluation de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication et/ou aux bonnes pratiques de distribution en gros.

1.3 Les services d'inspection pharmaceutiques BPF nationaux, la Commission européenne (CE), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et le Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S) doivent coopérer entre eux pour échanger leurs expériences en matière d'entretien et d'exploitation des systèmes qualité et pour le développement ultérieur de ce document.

1.4 De manière volontaire uniquement, ce document pourrait être utile à des (autres) services d'inspection évaluant la conformité aux GXP, ou pour l'inspection des pharmacies.

1.5 Dans l'élaboration de ce texte, le groupe de travail a été conseillé par :

EN ISO/IEC 17020 :2005 Critères généraux pour le fonctionnement des différents types d'organismes procédant à l'inspection;

EN ISO/IEC 17023 :2006 Exigences générales relatives aux organismes gérant l'évaluation et la certification/enregistrement des systèmes qualité;

ISO 9001-2000 Systèmes de management de la qualité - Exigences;

ISO 9004-2000 Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances;

ISO 19011 :2002 Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management de la qualité et/ou de management environnemental;

PI 002-1 :2000 Recommandations sur les exigences du système qualité relatives aux services d'inspection pharmaceutiques;

Compilation des procédures communautaires de collaboration administrative et d'harmonisation des inspections (révisée en mai 2001);

Procédures de 1998 du séminaire PIC-PIC/S sur les systèmes qualité pour les services d'inspection pharmaceutiques.

2. Objet

2.1 L'objet premier d'un système qualité est d'assurer le maintien de normes de qualité adéquates. L'objectif de l'adoption d'une norme commune pour les exigences du système qualité est d'assurer la cohérence des normes d'inspection entre les services d'inspection pharmaceutiques BPF nationaux et, par conséquent, de faciliter la reconnaissance mutuelle de ces services d'inspection. Cette norme devrait faciliter la mise en œuvre du programme européen d'audit conjoint et du programme conjoint de réévaluation du PIC/S.

2.2 Chaque service d'inspection BPF national devrait utiliser le présent document comme base pour élaborer son propre système qualité, de sorte que les activités d'inspection au sein de chaque service d'inspection soient réalisées conformément à un système compatible avec ceux des autres États membres.

3. Portée

3.1 Ce document précise les exigences du système qualité applicables aux services nationaux d'inspection pharmaceutique concernés par les bonnes pratiques de fabrication.

3.2 Lorsque la législation nationale exige que les inspections relatives à la distribution en gros soient effectuées par le service national d'inspection pharmaceutique BPF, ce document précise les exigences du système qualité applicables aux services nationaux d'inspection pharmaceutique concernés par les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments.

3.3 Le système qualité devrait inclure toutes les activités entrant dans le processus d'inspection.

4. Définitions

4.1 Système qualité :

La somme de tout ce qui est nécessaire à la mise en œuvre d'une politique de l'organisation en matière de qualité et à la réalisation des objectifs de qualité. Cela comprend la structure, les responsabilités, les procédures, les systèmes, les processus et les ressources de l'organisation. Ces éléments seront généralement traités dans différents types de documents tels que le manuel de qualité et des procédures et modus operandi documentés.

4.2 Kwaliteit :

Het geheel van de kenmerken van een entiteit die betrekking hebben op het vermogen van die entiteit om aan de uitgesproken en geïmpliceerde behoeften te beantwoorden.

4.3 Farmaceutische inspectiedienst :

Het nationale orgaan dat verantwoordelijk is voor de coördinatie en uitvoering van GMP-inspecties, met inbegrip van inspecties van farmaceutische fabrikanten van en/of groothandelsbedrijven. Indien relevant kan dit tevens omvatten, het nemen van beslissingen over het verlenen of intrekken van vestigingsvergunningen of goedkeuringen voor hun activiteiten, het verstrekken of intrekken van GMP-certificaten, het verstrekken van advies en de omgang met vermoede kwaliteitsgebreken.

4.4 Vergunning :

Voor de toepassing van dit document is een vergunning gedefinieerd als een goedkeuring voor het vervaardigen of distribueren van geneesmiddelen.

5. Kwaliteitshandleiding

5.1 De farmaceutische inspectiedienst stelt een kwaliteitshandleiding op met betrekking tot de in dit document omschreven elementen en handhaaft deze. Elke farmaceutische inspectiedienst bepaalt zelf de indeling en stijl van de handleiding, maar deze moet in geval de kwaliteitssysteemprocedures die de werkzaamheden van de inspectiedienst omlijnen en de afspraken voor het handhaven van het kwaliteitssysteem omvatten, dan wel hiernaar verwijzen. De verwijzing die wordt gebruikt om de handleiding te completeren (zoals ISO- of EN-normen) moet tevens worden geciteerd.

6. Administratieve structuur

6.1 De structuur, het lidmaatschap en het functioneren van de farmaceutische GMP-inspectiedienst moeten zodanig zijn dat de dienst in staat wordt gesteld de doelstellingen van kwaliteitsmanagement te realiseren en dat de onpartijdigheid bewaakt wordt.

6.2 Het personeel van de inspectiedienst, met inbegrip van door uitbesteding aangestelde medewerkers en deskundigen, moet vrij zijn van elke commerciële, financiële of andere druk die gevolgen zou kunnen hebben voor zijn oordeelsvermogen en handelingsvrijheid. De farmaceutische inspectiedienst dient er zorg voor te dragen dat personen of organisaties van buiten de inspectieorganisatie die uitkomst van inspecties niet kunnen beïnvloeden. Het systeem voor het innen van vergoedingen mag geen ongepaste invloed hebben op de inspectieprocedure. Regels voor deontologie, ethiek en belangenverstrengeling moeten helder gedefinieerd zijn.

6.3 De relatie tussen de farmaceutische inspectiedienst en andere instanties of organisaties binnen en buiten de dienst wordt omschreven wanneer dat relevant is.

6.4 De farmaceutische inspectiedienst voert een beleid dat onderscheid maakt tussen het proces van inspectie en het proces van het verlenen van een GMP-fabricagevergunning.

6.5 Wanneer relevant voert de farmaceutische inspectiedienst een beleid dat onderscheid maakt tussen het proces van inspectie en het proces van het aanbieden van adviesdiensten aan cliënten. Deze dienstverlening moet ten goede komen van de sector als geheel en niet alleen van afzonderlijke organisaties.

7. Organisatie en management

7.1 Het hoger management van de farmaceutische inspectiedienst verbindt zich formeel aan de aanbevolen beginselen belichaamd in dit document door er zorg voor te dragen dat het kwaliteitsbeleid van de inspectiedienst gedocumenteerd wordt, dat het relevant is voor de doelstellingen van de betreffende organisatie en dat het ten uitvoer wordt gebracht.

7.2 De verantwoordelijkheid, autoriteit en hiërarchische structuur van de farmaceutische inspectiedienst wordt helder omschreven en gedocumenteerd. De structuur wordt vastgelegd in organogrammen en wordt geschaagd door een schriftelijke functieomschrijving voor elk personeelslid.

7.3 Er worden één of meer op dit gebied gekwalificeerde en ervaren personen belast met de verantwoordelijkheid om de kwaliteitsborgingsfunctie te vervullen, met inbegrip van het instellen en handhaven van het kwaliteitssysteem. Deze persoon moet directe toegang hebben tot het hoger management.

7.4 Het hoger management van de bevoegde autoriteit draagt er zorg voor dat de farmaceutische inspectiedienst op alle niveaus beschikt over voldoende middelen om zijn doelstellingen doeltreffend en doelmatig te kunnen realiseren. Het hoger management van de farmaceutische inspectiedienst draagt er zorg voor dat alle medewerkers over de competenties en kwalificaties beschikken voor het

4.2 Qualité :

L'ensemble des caractéristiques d'une entité qui portent sur sa capacité à satisfaire les besoins exprimés et implicites.

4.3 Service d'inspection pharmaceutique :

L'organisme national chargé de coordonner et de réaliser les inspections BPF, y compris les inspections de fabricants et/ou de distributeurs en gros de médicaments. Le cas échéant, cela pourrait comprendre la prise de décisions relatives à la délivrance ou au retrait d'autorisations d'établissement ou d'autorisations pour leurs activités, ainsi qu'à la délivrance ou au retrait de certificats BPF, avec la dispense de conseils et la gestion des défauts de qualité suspectés.

4.4 Autorisation :

Aux fins du présent document, une autorisation est définie comme une autorisation de fabriquer ou de distribuer des médicaments.

5. Manuel de qualité

5.1 Le service d'inspection pharmaceutique est tenu d'élaborer et de tenir à jour un manuel de qualité traitant des éléments décrits dans le présent document. Il revient à chaque service d'inspection pharmaceutique de décider du format et du style de son manuel de qualité, lequel doit toutefois comprendre les procédures du système qualité qui définissent les activités de l'inspection et les dispositions prises pour entretenir le système qualité, ou faire référence auxdites procédures. Les références utilisées pour le rédiger (par exemple les normes ISO ou EN) doivent également être citées.

6. Structure administrative

6.1 La structure, la composition et le fonctionnement du service d'inspection pharmaceutique BPF doivent lui permettre de remplir ses objectifs en matière de gestion de la qualité et de rester impartiale

6.2 Le personnel du service d'inspection, y compris le personnel sous-traitant et les experts, doit être à l'abri de toute pression commerciale, financière ou autre susceptible d'influencer son jugement ou d'entraver sa liberté d'action. Le service d'inspection pharmaceutique veille à ce que les personnes ou organisations externes à l'organisation de l'inspection ne puissent pas influencer sur le résultat des inspections. Le système lié à l'obtention de redevances ne devrait pas influencer abusivement la procédure d'inspection. Il convient de définir clairement des règles en matière de déontologie, d'éthique et de conflit d'intérêts.

6.3 La relation entretenue par le service d'inspection pharmaceutique avec d'autres agences et d'autres organisations internes et externes au service d'inspection doit être décrite lorsque cela est nécessaire.

6.4 Le service d'inspection pharmaceutique doit mettre en œuvre une politique qui fait la distinction entre le processus d'inspection et le processus d'octroi d'une autorisation de fabrication BPF.

6.5 Le cas échéant, le service d'inspection pharmaceutique doit mettre en œuvre une politique qui fait la distinction entre le processus d'inspection et celui consistant à fournir un service de conseil à des clients. Ce service devrait être au bénéfice de l'ensemble du secteur et non aux seules organisations individuelles.

7. Organisation et direction

7.1 La haute direction du service d'inspection pharmaceutique doit s'engager formellement à suivre les principes recommandés figurant dans le présent document en assurant la documentation de la politique de qualité du service d'inspection, sa pertinence par rapport aux objectifs de l'organisation concernée et sa bonne mise en œuvre.

7.2 La structure de l'inspection pharmaceutique en matière de responsabilité, d'autorité et d'établissement de rapports doit être clairement définie et documentée. La structure doit être définie au moyen d'organigrammes et étayée par une fiche de fonction écrite pour chaque membre du personnel.

7.3 Il convient de désigner une ou plusieurs personnes possédant les qualifications et l'expérience adéquates pour assumer la fonction de responsable de l'assurance qualité, y compris la mise en œuvre et l'entretien du système qualité. Cette personne doit être en contact direct avec la haute direction.

7.4 La haute direction de l'autorité compétente veille à ce que le service d'inspection pharmaceutique dispose de ressources suffisantes à tous les niveaux pour lui permettre de remplir ses objectifs de manière efficace et efficiente. La haute direction du service d'inspection pharmaceutique veille à ce que l'ensemble du personnel soit compétent et qualifié pour remplir les fonctions qui lui incombent et à ce qu'il reçoive

uitvoeren van de taken waarmee zij zijn belast en dat zij de benodigde training ontvangen. Deze training moet worden gedocumenteerd en de effectiviteit ervan moet worden beoordeeld.

7.5 Er moet sprake zijn van een systeem voor periodieke beoordeling van het kwaliteitssysteem door het management. Dergelijke beoordelingen moeten worden gedocumenteerd en de dossiers moeten gedurende een gedefinieerde periode worden bewaard.

8. Documentatie en veranderingsbeheer

8.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een systeem opzetten en handhaven voor het beheer van alle documentatie met betrekking tot het inspectiesysteem. Dit omvat alle beleidsstukken, procedures, richtsnoeren en eventuele documenten van externe herkomst zoals richtlijnen en verordeningen die de activiteiten van de inspectiedienst aansturen of van invloed zijn op de kwaliteit van zijn werkzaamheden.

8.2 Het documentbeheersysteem moet garanderen dat documenten vóór publicatie door de juiste personen worden goedgekeurd en dat de ermee belaste personen uitsluitend enkel in het bezit zijn van de actuele versies. Een register van alle relevante documenten en documenthouders moet worden bijgehouden. Het systeem moet er zorg voor dragen dat achterhaalde documenten niet meer worden gebruikt. Vervangen documenten moeten gedurende een passende en gedefinieerde periode worden bewaard.

8.3 Het documentatiesysteem moet er zorg voor dragen dat alle veranderingen in documenten op gecontroleerde wijze aangebracht en op de juiste wijze geautoriseerd worden. Er moet een middel zijn om wijzigingen in afzonderlijke documenten te identificeren.

9. Dossiers

9.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een dossiersysteem met betrekking tot zijn activiteiten opzetten en handhaven dat voldoet aan alle geldende voorschriften. Indien relevant, waar nodig omvat dit systeem documenten ontvangen van aanvragers van vergunningen en vergunninghouders.

9.2 De dossiers moeten gedetailleerde informatie bevatten over de planning van inspecties, de wijze waarop elke inspectie werd uitgevoerd, een beschrijving van het inspectieproces, opvolgactiviteiten en aanbevelingen aan het orgaan belast met het verlenen van vergunningen.

9.3 Alle dossiers worden zodanig behandeld dat beschadiging en verlies worden voorkomen en ze worden gedurende een adequate periode bewaard in overeenstemming met eventuele wettelijke vereisten. Alle dossiers worden vertrouwelijk gehouden voor de geïnspecteerde partij tenzij anders vereist is uit hoofde van wetgeving betreffende vrijheid van informatie, of tenzij vereist uit hoofde van procedures en afspraken voor de uitwisseling van informatie tussen nationale farmaceutische inspectiediensten, de EU/EER, het EMA en deelnemers aan overeenkomsten voor wederzijdse erkenning (Mutual Recognition Agreement-MRA's) of het protocol inzake overeenstemmingsbeoordeling en de aanvaarding van industrieproducten (PECA).

10. Inspectieprocedures

10.1 De farmaceutische inspectiedienst voert herhaaldelijke inspecties van fabrikanten en/of groothandelsbedrijven uit en geeft inspectieverslagen af in overeenstemming met de nationale of communautaire voorschriften, naar vereist.

10.2 De farmaceutische inspectiedienst moet beschikken over de benodigde gedocumenteerde procedures en middelen voor de inspectie van fabricage- en groothandelsactiviteiten, uit te voeren in overeenstemming met de officiële richtlijnen en nationale wetgeving en volgens een formeel inspectieplan. Alle voor de werkzaamheden van de farmaceutische inspectiedienst relevante instructies, normen of schriftelijke procedures, werkbladen, controlelijsten en referentiegegevens moeten actueel worden gehouden en gemakkelijk toegankelijk zijn voor het personeel.

10.3 Wanneer er meer dan één inspecteur betrokken is bij een inspectie, moet er een hoofdinspecteur worden aangewezen die de inspectiewerkzaamheden coördineert. Het inspectieverslag wordt gewoonlijk opgesteld door de hoofdinspecteur en goedgekeurd door alle deelnemende inspecteurs.

10.4 De indeling van het inspectieverslag moet overeenkomen met het Europese model.

10.5 Het verslag moet naar de verantwoordelijke van de geïnspecteerde inrichting worden gestuurd (bij voorkeur de gekwalificeerde persoon). De hoofdinspecteur en alle betrokken inspecteurs nemen deel aan de beoordeling van het antwoord.

10.6 In het kader van inspecties opgedane waarnemingen en/of gegevens worden tijdig vastgelegd, om verlies van relevante informatie te voorkomen.

une formation appropriée. Ladite formation doit être documentée et son efficacité évaluée.

7.5 Il doit exister un système d'évaluation périodique par la direction du système qualité. Ces évaluations doivent être documentées, et ces documents doivent être conservés pendant une période donnée.

8. Documentation et contrôle des changements

8.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir un système de gestion de l'ensemble des documents relatifs au système d'inspection. Ce système doit comprendre les politiques, procédures, lignes directrices et tout document extérieur comme les règlements et les directives pouvant régir les activités du service d'inspection ou influencer sur la qualité de ses opérations.

8.2 Le système de gestion des documents doit garantir que les documents sont approuvés par les personnes compétentes avant d'être publiés et que les personnes désignées ne soient en possession que des versions actuelles. Un inventaire de l'ensemble des documents et propriétaires de documents pertinents doit être tenu à jour. Le système veille à ce que les documents remplacés ne soient plus utilisés. Les documents remplacés doivent être conservés pour une période définie appropriée.

8.3 Le système de documentation veille à ce que tout changement apporté aux documents soit fait de manière contrôlée et soit dûment autorisé. Il doit y avoir un moyen d'identifier les modifications apportées aux différents documents.

9. Registres

9.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir un système de registres lié à ses activités et conforme aux règlements en vigueur. Le cas échéant, le système doit comprendre, comme il convient, les documents reçus des demandeurs et des titulaires d'autorisation.

9.2 Les registres doivent fournir des informations détaillées sur la planification des inspections, la façon dont chaque inspection s'est déroulée, une description du processus d'inspection, des activités de suivi et des recommandations à l'organisme chargé de l'octroi des autorisations.

9.3 Tous les registres doivent être gérés de manière à empêcher qu'ils soient endommagés ou perdus, et conservés pendant une période adéquate conforme à toutes les exigences légales. Tous les registres doivent être conservés de manière confidentielle pour la partie inspectée, sauf exigence contraire en vertu de la législation sur la liberté de l'information ou demande au titre des procédures en matière d'échange d'informations et des accords conclus entre les services d'inspection pharmaceutiques nationaux, l'UE/l'EEE, l'EMA et les partenaires signataires de l'accord de reconnaissance mutuelle (Mutual Recognition Agreement - MRA) ou du protocole relatif à l'évaluation de la conformité européenne (PECA).

10. Procédures d'inspection

10.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit procéder à des inspections répétées des fabricants et/ou des distributeurs en gros et doit émettre des rapports d'inspection conformément aux exigences nationales ou européennes, le cas échéant.

10.2 Le service d'inspection pharmaceutique doit disposer des procédures et ressources documentées permettant l'inspection des opérations de fabrication et de distribution en gros à réaliser conformément aux lignes directrices officielles et à la législation nationale, ainsi qu'à un plan formel d'inspection. L'ensemble des instructions, normes et procédures écrites, feuilles de travail, listes de vérification et données de référence pertinentes pour le travail du service d'inspection pharmaceutique doivent être tenues à jour et facilement accessibles pour le personnel.

10.3 Lorsque plus d'un inspecteur est impliqué dans une inspection, un inspecteur en chef doit être désigné afin de coordonner les activités d'inspection. Le rapport d'inspection doit normalement être rédigé par l'inspecteur en chef avant d'être approuvé par tous les inspecteurs participants.

10.4 Le format du rapport d'inspection doit être conforme au modèle européen.

10.5 Le rapport doit être envoyé à la personne responsable de la structure inspectée (de préférence la personne qualifiée). L'inspecteur en chef et tous les inspecteurs concernés participent à l'évaluation de la réponse.

10.6 Les observations et/ou les données obtenues au cours des inspections doivent être enregistrées en temps opportun pour empêcher toute perte d'informations pertinentes.

10.7 Voltooide inspecties worden beoordeeld om na te gaan of aan de vereisten is voldaan.

11. Middelen voor de inspecties

11.1 Personeel

11.1.1 De farmaceutische inspectiedienst moet beschikken over het personeel, de deskundigheid en de andere middelen die benodigd zijn voor het uitvoeren van inspecties van fabrikanten en/of groothandelsbedrijven om vast te stellen of deze voldoen aan de actuele beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken en aan de relevante wetgeving.

11.1.2 Het met de inspecties belaste personeel moet beschikken over de benodigde kwalificaties, training, ervaring en kennis van het inspectieproces. Het moet in staat zijn om op professionele wijze te oordelen over de naleving door de geïnspecteerde partij van de vereisten voor goede praktijken en de relevante wetgeving en om een passende mate van risicobeoordeling toe te passen. Het moet op de hoogte zijn van de stand der techniek, met inbegrip van computersystemen en informatietechnologie.

11.1.3 De farmaceutische inspectiedienst zet een gedocumenteerd systeem op voor het rekruteren en trainen van zijn personeel en voert regelmatige evaluaties uit van de ontvangen training en de trainingsbehoeften van elk personeelslid. Er worden individuele trainings- en kwalificatiedossiers bijgehouden.

11.2 Hulpmiddelen en uitrusting

11.2.1 De farmaceutische inspectiedienst moet beschikken over de benodigde hulpmiddelen en uitrusting om zijn verplichtingen doeltreffend en doelmatig te kunnen uitvoeren.

11.3 Risicobeheer

11.3.1 De farmaceutische inspectiedienst maakt gebruik van risicobeheer bij het toewijzen van middelen en het stellen van taakprioriteiten teneinde zijn verplichtingen te vervullen (zoals het plannen van inspecties).

11.3.2 De farmaceutische inspectiedienst moet tevens een risicobepaling toepassen bij het uitvoeren van de inspecties.

12. Interne audit

12.1 De farmaceutische inspectiedienst moet periodieke interne audits van zijn werkzaamheden uitvoeren en documenteren om te beoordelen of er aan de eisen van het kwaliteitssysteem wordt voldaan. De uitkomsten van interne audits en de bijbehorende correctiemaatregelen worden beoordeeld in het kader van het proces voor beoordeling door het management (Management review).

12.2 Interne auditprocessen en -documenten en de kwalificaties van auditoren moeten helder omschreven zijn (bijvoorbeeld door verwijzing naar ISO 19011: 2002).

12.3 Dossiers van interne audits worden gedurende een gedefinieerde periode bewaard.

13. Kwaliteitsverbetering en correctie-/preventiemaatregelen

13.1 Kwaliteitsindicatoren

13.1.1 De farmaceutische inspectiedienst moet kwaliteitsindicatoren met betrekking tot zijn werkzaamheden vaststellen en handhaven, met name op het gebied van termijnen genoemd in bestaande Europese of nationale voorschriften (bv. vergunningsstelsel voor fabricage of vergunningen voor het in de handel brengen) en/of documentatie (bv. het schrijven van verslagen).

13.1.2 De kwaliteitsindicatoren moeten worden beoordeeld in het kader van het proces voor beoordeling door het management.

13.2 Correctie-/preventiemaatregelen

13.2.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een procedure instellen en handhaven voor onderzoek naar gevallen van niet-naleving van het kwaliteitssysteem die door interne of externe controles van zijn werkzaamheden aan het licht komen. De procedure moet het voorschrijven, uitvoeren en controleren van correctiemaatregelen omvatten. Ook moet de procedure correctiemaatregelen behandelen die voortvloeien uit onderzoek naar klachten en andere observaties met betrekking tot de werkzaamheden van de inspectiedienst.

13.2.2 Het systeem moet een beschrijving omvatten van de te nemen stappen ter beoordeling van de behoefte aan kwaliteitsverbetering en preventiemaatregelen.

13.2.3 Correctie- en preventiemaatregelen worden gedocumenteerd en de uitkomsten worden gedurende een gedefinieerde periode in dossier gehouden.

14. Klachten

14.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een procedure instellen en handhaven voor de afhandeling van klachten met betrekking tot zijn activiteiten, of die van zijn personeel, en alle door middel van

10.7 Les inspections effectuées doivent être revues afin de vérifier le respect des exigences.

11. Ressources dédiées aux inspections

11.1 Personnel

11.1.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit posséder le personnel, l'expertise et les autres ressources nécessaires pour mener à bien les inspections des fabricants et/ou distributeurs en gros en vue de vérifier s'ils se conforment aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques actuelles et à la législation pertinente.

11.1.2 Le personnel responsable des inspections doit avoir les qualifications, la formation, l'expérience et la connaissance du processus d'inspection qui conviennent. Les membres du personnel doivent être en mesure d'émettre des jugements professionnels quant à la conformité de la partie inspectée avec les exigences en termes de bonnes pratiques et la législation pertinente. Ils doivent également être capables d'évaluer les risques à un niveau adapté. Ils doivent disposer de connaissances sur la technologie actuelle, y compris sur les systèmes informatisés et la technologie de l'information.

11.1.3 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir un système documenté pour le recrutement et la formation de son personnel et faire des évaluations régulières des formations reçues et des besoins de formation de chaque membre du personnel. Les registres relatifs à la formation et aux qualifications individuelles doivent être conservés.

11.2 Ressources et équipement

11.2.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit avoir à sa disposition les ressources et l'équipement nécessaires pour remplir ses obligations de manière efficace et efficiente.

11.3 Gestion des risques

11.3.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit mettre en œuvre une gestion des risques pour attribuer les ressources et hiérarchiser les tâches et les activités afin de s'acquitter de ses obligations (p. ex. planification des inspections).

11.3.2 Le service d'inspection pharmaceutique doit également mettre en œuvre une approche du risque en réalisant ses inspections.

12. Audit interne

12.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit réaliser des audits internes périodiques de ses opérations et les documenter afin d'évaluer si les exigences du système qualité sont bien respectées. Les résultats des audits internes et les mesures correctives y afférentes doivent être examinés dans le cadre du processus de revue de direction (Management review).

12.2 Les processus et documents d'audit interne, ainsi que les qualifications des auditeurs doivent être clairement définis (p. ex. référence à la norme ISO 19011:2002).

12.3 Les registres d'audit interne doivent être conservés pendant une période donnée.

13. Amélioration de la qualité et actions correctives/préventives

13.1 Indicateurs de qualité

13.1.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et maintenir des indicateurs de qualité liés à ses activités, notamment concernant les délais mentionnés dans les règlements existants au niveau national ou de l'UE (p. ex. système d'octroi d'autorisations de fabrication ou de mise sur le marché) et/ou la documentation (p. ex. rédaction de rapports).

13.1.2 Les indicateurs de qualité doivent être examinés dans le cadre du processus de revue de direction.

13.2 Mesures correctives/préventives

13.2.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et maintenir une procédure pour enquêter sur les cas de non-conformité avec le système qualité qui sont mis à jour par le biais d'un audit interne ou externe de ses activités. La procédure doit inclure la prescription, la mise en œuvre et la vérification des actions correctives. Elle doit également couvrir les actions correctives découlant de l'investigation des plaintes et des autres observations relatives aux activités du service d'inspection.

13.2.2 Le système doit comprendre une description des étapes à suivre pour évaluer le besoin d'améliorer la qualité et de prendre des mesures préventives.

13.2.3 Les mesures correctives et préventives doivent être documentées et les registres doivent être conservés pendant une période donnée.

14. Plaintes

14.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et maintenir une procédure de traitement des plaintes portant sur ses activités ou sur celles de son personnel et de toute personne ou organisation

uitbesteding te werk gestelde personen of organisaties. In de procedure moeten de toepassing en controle van correctiemaatregelen die voortvloeien uit het onderzoek naar klachten worden omschreven.

14.2 Er worden dossiers bijgehouden van alle ontvangen klachten en getroffen maatregelen en deze worden gedurende een gedefinieerde periode bewaard.

15. Verlenen en intrekken van vergunningen en GMP-certificaten

15.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een systeem opzetten en handhaven voor het verlenen en intrekken van vergunningen en GMP-certificaten, of voor het adviseren over het verlenen en intrekken van vergunningen en GMP-certificaten, naargelang de situatie.

15.2 Aanvragen voor vergunningen en GMP-certificaten moeten tijdig en binnen eventueel door de nationale of Europese vereisten voorgeschreven termijnen worden beoordeeld en beantwoord. Wanneer er sprake is van een termijn, moeten de inspectiewerkzaamheden worden meegerekend in de totale tijd die wordt besteed aan het beantwoorden van de aanvraag.

15.3 Er moet een gedocumenteerd systeem zijn voor het treffen van gepaste maatregelen met betrekking tot een vergunning en/of een GMP-certificaat, met name bij een ongunstig inspectieverslag, en voor het hierover informeren van andere lidstaten. Het systeem moet gebaseerd zijn op kwaliteitsrisicobeheer (QRM) en beschrijvingen omvatten van de maatregelen die de inspectiedienst kan toepassen; het kan bij deze maatregelen gaan om opschorting, wijziging van de bepalingen of intrekking van de vergunning en/of het GMP-certificaat of de GMP-certificaten. Er moet een systeem zijn voor het beoordelen van de naleving door een organisatie van de opgelegde vergunningsmaatregel.

15.4 Het systeem moet een beschrijving omvatten van de beroepsprocedure waar vergunninghouders gebruik van kunnen maken.

15.5 Als het vergunningsstelsel niet onder de farmaceutische inspectiedienst valt, moet de dienst een gedefinieerd contactmechanisme met het stelsel opzetten en handhaven met het oog op het bereiken en waarborgen van de bovengenoemde doelstellingen.

Vergunning voor het in de handel brengen

15.6 De farmaceutische inspectiedienst moet een gedefinieerd contactmechanisme opzetten en handhaven met eenheden die zijn belast met vergunningen voor het in de handel brengen, teneinde maatregelen met betrekking tot een vergunning voor het in de handel brengen mogelijk te maken, mocht dat gepast zijn.

15.7 Andere lidstaten moeten indien dit gepast is op de hoogte worden gebracht van dergelijke maatregelen.

16. Omgang met vermoede kwaliteitsgebreken en systeem voor snelle waarschuwingen (Rapid alert system =RAS)

16.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een systeem opzetten en handhaven voor de omgang met meldingen van vermoede kwaliteitsgebreken in geneesmiddelen, zoals gedefinieerd in de hiermee verband houdende communautaire procedure. Dit systeem moet gebaseerd zijn op QRM.

16.2 De farmaceutische inspectiedienst moet een systeem opzetten en handhaven voor het afgeven van snelle waarschuwingen, zoals gedefinieerd in de hiermee verband houdende communautaire procedure.

16.3 De farmaceutische inspectiedienst moet een actuele lijst van alle uitgevoerde terugroepacties opzetten en bijhouden.

16.4 Als de organisatie belast met de omgang met vermoede kwaliteitsgebreken en het systeem voor snelle waarschuwingen niet onder de farmaceutische inspectiedienst valt, moet de dienst een gedefinieerd contactmechanisme met deze organisatie opzetten en handhaven met het oog op het bereiken en waarborgen van de bovengenoemde doelstellingen.

17. Contactmechanisme met het officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole (OMCL)

17.1 De farmaceutische inspectiedienst moet een gedefinieerd contactmechanisme opzetten en handhaven met de OMCL('s) van de eigen lidstaat ter uitwisseling van informatie over de kwaliteit van geneesmiddelen op de nationale markt. Met name moet er sprake zijn van een gevalideerde standaardwerkprocedure waarin de monsternamprocedures voor uitgangsmaterialen en geneesmiddelen zijn vastgelegd.

18. Uitbesteding en beoordeling

18.1 Normaliter voert de farmaceutische inspectiedienst de inspecties uit waarvoor het verantwoordelijke is. Hoewel bepaalde werkzaamheden kunnen worden uitbesteed, geldt dit niet voor de verantwoordelijkheid. Door middel van uitbesteding te werk gestelde medewerkers of deskundigen kunnen deel uitmaken van een inspectieteam om technische bijstand te verlenen of technisch advies te verstrekken, maar normaliter staat dat team onder leiding van een GMP-hoofdspecteur.

contractante. La procédure doit décrire l'application et la vérification des mesures correctives découlant de l'investigation des plaintes.

14.2 Les registres de l'ensemble des plaintes reçues et des mesures prises doivent être tenus à jour et conservés pendant une période donnée.

15. Délivrance et retrait d'autorisations et de certificats BPF

15.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir un système relatif à l'octroi et au retrait des autorisations et certificats BPF, ou à la dispense de conseils sur l'octroi et le retrait d'autorisations et certificats BPF, le cas échéant.

15.2 Les demandes d'autorisations et de certificats BPF doivent être évaluées et traitées en temps opportun et dans les délais imposés par les exigences nationales ou européennes. Lorsque des limites de temps sont imposées, les activités d'inspection doivent être incluses dans le temps total pris pour traiter la demande.

15.3 Il doit exister un système documenté pour prendre des mesures appropriées à l'encontre d'une autorisation et/ou d'un certificat BPF, notamment en cas de rapport d'inspection défavorable ou à des fins de notification à d'autres États membres. Le système doit reposer sur une approche de gestion du risque qualité (QRM) et comprendre des descriptions des mesures à la disposition du service d'inspection. Parmi ces mesures peuvent figurer la suspension, la modification ou la révocation de l'autorisation et/ou du ou des certificats BPF. Un système doit permettre d'évaluer la conformité d'une organisation avec l'action imposée en matière d'octroi d'autorisations.

15.4 Le système doit inclure une description de la procédure de recours accessible aux titulaires d'autorisation.

15.5 Si le système d'autorisation ne fait pas partie du service d'inspection pharmaceutique, ce dernier doit établir et entretenir une coopération définie avec ledit système pour atteindre les objectifs susmentionnés et en garantir le respect.

Autorisation de mise sur le marché

15.6 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir une coopération définie avec les unités responsables de l'autorisation de mise sur le marché, afin de faciliter les mesures prises contre l'autorisation de mise sur le marché à la suite d'une inspection, le cas échéant.

15.7 Les autres États membres doivent être informés de telles mesures, le cas échéant.

16. Traitement des défauts de qualité suspectés et système d'alerte rapide (Rapid alert system = RAS)

16.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir un système permettant de traiter les rapports relatifs à des défauts de qualité suspectés dans les médicaments, conformément à la procédure communautaire connexe. Ce système doit être fondé sur une approche QRM.

16.2 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir un système permettant d'émettre des alertes rapides, comme le définit la procédure communautaire connexe.

16.3 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et tenir à jour une liste de l'ensemble des rappels effectués.

16.4 Si l'organisation chargée du traitement des défauts de qualité suspectés et responsable du système d'alerte rapide ne fait pas partie du service d'inspection pharmaceutique, ce dernier doit établir et entretenir une coopération définie avec ladite organisation pour atteindre les objectifs susmentionnés et en garantir le respect.

17. Coopération avec le laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments (OMCL)

17.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit établir et entretenir une coopération définie avec le(s) OMCL de son État membre dans le but d'échanger des informations sur la qualité des médicaments mis sur le marché national. En particulier, une procédure validée doit définir les processus d'échantillonnage pour les matières premières et les médicaments.

18. Sous-traitance et évaluation

18.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit normalement procéder aux inspections desquelles elle est responsable et si elle peut sous-traiter une partie de ses activités, elle ne peut sous-traiter aucune de ses responsabilités. Le personnel sous-traitant ou les experts peuvent être employés au sein d'une équipe d'inspection en vue de fournir une assistance technique ou des conseils en matière de capacité technique, l'équipe devant toutefois normalement être dirigée par un inspecteur

Door middel van uitbesteding te werk gestelde medewerkers verbinden zich aan de eisen van het kwaliteitssysteem en er moet een schriftelijke contractuele overeenkomst zijn tussen de partijen.

18.2 Personen of organisaties aan wie inspectiewerkzaamheden worden uitbesteed en deskundigen moeten vrij zijn van elke commerciële of financiële druk die gevolgen zou kunnen hebben voor hun handelingsvrijheid. Zij moeten gedefinieerde regels ter voorkoming van belangenverstrengeling en met betrekking tot ethiek en deontologie in acht nemen. Het hoger management van de farmaceutische inspectiedienst dient er zorg voor te dragen dat dergelijke personen over de juiste kwalificaties en ervaring beschikken en dat zij onafhankelijk zijn van elke organisatie die zij mogelijk zouden moeten inspecteren.

19. Publicaties

19.1 De farmaceutische inspectiedienst moet beschikken over een actuele lijst van fabrikanten en/of groothandelsbedrijven met een vergunning. Deze lijst moet op verzoek ter beschikking worden gesteld aan bevoegde organen.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

Bijlage 3 bij het koninklijk besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik

Bijlage IV^{ter}. Richtsnoeren inzake de geformaliseerde risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging van hulpstoffen in geneesmiddelen voor menselijk gebruik

1. TOEPASSINGSGBIED

1.1. Deze richtsnoeren zijn van toepassing op de risicobeoordeling voor de vaststelling van de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging voor hulpstoffen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

1.2. Deze richtsnoeren gelden niet voor stoffen die worden toegevoegd om werkzame stoffen, die op zichzelf niet kunnen bestaan, te stabiliseren.

2. BEPALING VAN DE GESCHIKTE GOEDE PRAKTIJK BIJ DE VERVAARDIGING OP BASIS VAN SOORT HULPSTOF EN GEBRUIK ERVAN

2.1. EudraLex Volume 4, *Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, deel III : GMP related documents, ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9) bevat beginselen en voorbeelden voor instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer die op verschillende aspecten van farmaceutische kwaliteit, met inbegrip van hulpstoffen, kunnen worden toegepast.

2.2. Deze beginselen voor kwaliteitsrisicobeheer zouden moeten worden gebruikt voor de beoordeling van de risico's voor de kwaliteit, de veiligheid en de werking van elke hulpstof en voor de indeling van de betrokken hulpstoffen, bv. als laag risico, gemiddeld risico of hoog risico. Daartoe zou gebruik moeten worden gemaakt van instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer zoals die welke worden vermeld in EudraLex Volume 4, deel III, ICH Q9 (bv. gevarenanalyse en kritische controlepunten („hazard analysis and critical control points” — HACCP)).

2.3. De houder van de vergunning voor de vervaardiging zou voor elke door hem gebruikte hulpstof van alle fabrikanten de risico's moeten vaststellen voor de kwaliteit, de veiligheid en de werking van de hulpstof vanaf de oorsprong — zij deze van dierlijke, minerale, plantaardige, synthetische of andere aard — tot en met de opname in de uiteindelijke doseringsvorm. Enkele in overweging te nemen punten zijn (niet-limitatieve lijst) :

- i) overdraagbare spongiforme encefalopathie;
- ii) kans op virale besmetting;

en chef BPF. Le personnel sous-traitant doit être tenu par les exigences du système qualité, la présence d'un accord contractuel écrit entre les parties étant par ailleurs requise.

18.2 Les personnes ou organisations auxquelles les activités d'inspection sont sous-traitées, de même que les experts, doivent être à l'abri de toute pression commerciale ou financière susceptible d'entraver leur liberté d'action. Ils doivent suivre des règles définies pour éviter les conflits d'intérêts et dans le domaine de l'éthique et de la déontologie. La haute direction du service d'inspection pharmaceutique doit veiller à ce que ces personnes possèdent les qualifications et l'expérience adéquates et à ce qu'elles soient indépendantes vis-à-vis de toute organisation qu'elles pourraient avoir à inspecter.

19. Publications

19.1 Le service d'inspection pharmaceutique doit avoir à sa disposition une liste mise à jour des fabricants et/ou distributeurs en gros titulaires d'une autorisation. La liste doit être mise à disposition à la demande des organismes habilités.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire.

PHILIPPE

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK

Annexe 3 à l'arrêté royal du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire

Annexe IV^{ter}. Lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain

1. CHAMP D'APPLICATION

1.1. Les présentes lignes directrices s'appliquent à l'évaluation du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients de médicaments à usage humain.

1.2. Les présentes lignes directrices ne concernent pas les substances ajoutées pour stabiliser les substances actives qui ne peuvent pas exister indépendamment.

2. DÉTERMINATION DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION APPROPRIÉES SELON LE TYPE D'EXCIPIENT ET L'UTILISATION PRÉVUE

2.1. Dans le volume 4 d'EudraLex, « *Guidelines for Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use* » (lignes directrices établissant les bonnes pratiques de fabrication, médicaments à usage humain et à usage vétérinaire), partie III, « GMP related documents » (documents liés aux BPF), « ICH guideline Q9 on Quality Risk Management (ICH Q9) » (ligne directrice ICH Q9 relative à la gestion du risque de qualité), on trouve des principes et des exemples d'outils de gestion du risque de qualité qui peuvent être appliqués à différents aspects de la qualité pharmaceutique, y compris en ce qui concerne les excipients.

2.2. Ces principes de gestion du risque de qualité devraient être utilisés pour évaluer les risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient et pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé. Il convient d'utiliser à cet effet des outils de gestion du risque de qualité, tels que ceux qui figurent dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9 (tels que le système HACCP d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques).

2.3. Pour chaque excipient de chaque fabricant auquel il a recours, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait préciser les risques pour la qualité, la sécurité et la fonction de chaque excipient depuis sa source — à savoir, animale, minérale, végétale, synthétique, etc. — jusqu'à son incorporation dans le produit fini, sous sa forme pharmaceutique. Les facteurs à prendre en considération devraient notamment inclure :

- i) l'encéphalopathie spongiforme transmissible;
- ii) la possibilité de contamination virale;

iii) kans op microbiologische verontreiniging of verontreiniging met endotoxinen/pyrogenen;

iv) kans, in het algemeen, op onzuiverheden die afkomstig zijn van de grondstoffen, zoals aflatoxinen of pesticiden, of die tijdens het proces vrijkomen en worden overgedragen, zoals oplosmiddelenresten en katalysatoren;

v) steriliteitswaarborg voor hulpstoffen waarvan wordt beweerd dat ze steriel zijn;

vi) kans op onzuiverheden vanuit andere processen bij gebrek aan gespecialiseerde apparatuur en/of inrichtingen;

vii) milieucontrole en opslag- en vervoersomstandigheden, met inbegrip van beheer van de koudeketen (indien van toepassing);

viii) complexiteit van de toeleveringsketen;

ix) stabiliteit van de hulpstof;

x) tekenen van een onbeschadigde verpakking

2.4. Wat het gebruik en de werking van elke hulpstof betreft, zou de houder van de vergunning voor de vervaardiging bovendien rekening moeten houden met :

i) de farmaceutische vorm en het gebruik van het geneesmiddel dat de hulpstof bevat;

ii) de functie van de hulpstof in de formulering, bv. glijmiddel in een tablet, conserveringsmiddel in een vloeibare formulering enz.;

iii) het aandeel van de hulpstof in de samenstelling van het geneesmiddel;

iv) dagelijkse inname van de hulpstof door een patiënt;

v) bekende kwaliteitsgebreken/frauduleuze vervalsingen die verband houden met de hulpstof, zowel algemeen als op lokaal bedrijfsniveau;

vi) de vraag of het een samengestelde hulpstof betreft;

vii) bekende of potentiële gevolgen voor de cruciale kwaliteitskenmerken van het geneesmiddel;

viii) andere factoren waarvan bekend is dat zij relevant zijn voor de waarborging van de veiligheid van de patiënt of die als dusdanig geïdentificeerd zijn.

2.5. Nadat het risicoprofiel van de hulpstof is vastgesteld en gedocumenteerd, zou de houder van de vergunning voor de vervaardiging moeten vaststellen en documenteren welke elementen van EudraLex Volume 4 volgens hem beschikbaar moeten zijn om de kwaliteit van de hulpstof te controleren en te handhaven, bv. bijlage 1 en/of bijlage 2; deel II : Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (basisvoorschriften voor als grondstof gebruikte werkzame stoffen).

2.6. Die elementen zullen variëren naar gelang van de oorsprong, de toeleveringsketen en het latere gebruik van de hulpstof, maar de houder van de vergunning voor de vervaardiging zou ten minste met de volgende elementen van hoog niveau voor de goede praktijk bij de vervaardiging rekening moeten houden :

i) totstandbrenging en uitvoering van een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem;

ii) voldoende competent en naar behoren gekwalificeerd personeel;

iii) nauwkeurig omschreven functieomschrijvingen voor leidinggevend en toezichthoudend personeel dat verantwoordelijk is voor activiteiten op het gebied van productie en kwaliteit;

iv) opleidingsprogramma's voor al het personeel dat betrokken is bij activiteiten op het gebied van productie en kwaliteit;

v) opleidingsprogramma's inzake de gezondheidstoestand, hygiëne en kleding die noodzakelijk worden geacht voor de beoogde werkzaamheden;

vi) beschikbaarstelling en onderhoud van gebouwen en uitrusting die geschikt zijn voor de beoogde werkzaamheden;

vii) documentatiesystemen voor alle processen en specificaties voor de verschillende activiteiten op het gebied van productie en kwaliteit;

viii) coderings- en identificatiesystemen voor grondstoffen, tussenproducten en hulpstoffen met het oog op volledige traceerbaarheid;

ix) een programma voor de kwalificatie van leveranciers;

x) een systeem voor kwaliteitscontrole van de hulpstof en een verantwoordelijke persoon onafhankelijk van de productie voor vrijgave van de partijen;

iii) la possibilité de contamination microbiologique ou par des endotoxines/pyrogènes;

iv) la possibilité, en général, de présence de toute impureté provenant des matières premières de départ, notamment des aflatoxines ou des pesticides, ou produite dans le cadre du procédé et transférée, par exemple les solvants résiduels et les catalyseurs;

v) l'assurance de stérilité des excipients présentés comme stériles;

vi) la possibilité que l'excipient contienne des impuretés provenant d'autres procédés, en l'absence d'équipement et/ou d'installations spécifiques;

vii) le contrôle de l'environnement et les conditions de transport et de stockage, y compris, s'il y a lieu, la gestion de la chaîne du froid;

viii) la complexité de la chaîne d'approvisionnement;

ix) la stabilité de l'excipient;

x) la preuve de l'intégrité du conditionnement.

2.4. En outre, en ce qui concerne l'utilisation et la fonction de chaque excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait tenir compte des éléments suivants :

i) la forme pharmaceutique et l'utilisation du médicament contenant l'excipient;

ii) la fonction de l'excipient dans la formule, par exemple, lubrifiant dans un comprimé ou agent conservateur dans une formule liquide, etc.;

iii) la proportion de l'excipient dans la composition du médicament;

iv) la consommation journalière de l'excipient par le patient;

v) les défauts de qualité ou les altérations frauduleuses connus concernant l'excipient, aussi bien à un niveau global qu'à celui d'une entreprise locale;

vi) le fait que l'excipient est ou non un mélange;

vii) les effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament;

viii) d'autres facteurs dont la pertinence pour garantir la sécurité des patients est identifiée ou avérée.

2.5. Après avoir défini et documenté le profil de risque de l'excipient, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait définir et documenter les éléments figurant dans EudraLex, volume 4, qui doivent selon lui être en place afin de contrôler et de maintenir la qualité de l'excipient, par exemple l'annexe 1 et/ou l'annexe 2, partie II: « Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials » (exigences de base pour les substances actives utilisées en tant que matières premières).

2.6. Ces éléments varient en fonction de la source, de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation prévue de l'excipient, mais le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait au minimum tenir compte des principes de bonnes pratiques de fabrication suivants :

i) l'établissement et la mise en application d'un système de qualité pharmaceutique efficace;

ii) un personnel compétent et dûment qualifié en nombre suffisant;

iii) des descriptions de postes détaillées pour les dirigeants et le personnel d'encadrement responsable des activités liées à la fabrication et à la qualité;

iv) des programmes de formation pour tout le personnel concerné par les activités de fabrication et de qualité;

v) des programmes de formation en matière de santé, d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues;

vi) la mise à disposition de locaux et d'équipements adaptés aux opérations prévues et leur entretien approprié;

vii) des systèmes documentaires couvrant tous les procédés et spécifications pour les différentes opérations de fabrication et de qualité;

viii) des systèmes de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires et des excipients pour garantir une traçabilité complète;

ix) un programme de qualification des fournisseurs;

x) un système de contrôle de la qualité de l'excipient et un responsable, indépendant de la production, pour la libération des lots;

xi) het bijhouden van registers voor inkomende materialen en hulpstoffen en het bewaren van monsters van hulpstoffen gedurende de in EudraLex Volume 4, deel II, bepaalde termijn;

xii) systemen om ervoor te zorgen dat voor alle activiteiten die worden uitbesteed, een schriftelijke overeenkomst wordt opgesteld;

xiii) onderhoud van een doeltreffend systeem om klachten te onderzoeken en hulpstoffen terug te roepen;

xiv) een systeem van veranderingsmanagement en afwijkingenbeheer;

xv) een programma voor zelfinspectie;

xvi) milieucontrole en opslagomstandigheden.

3. BEPALING VAN HET RISICOPROFIEL VAN DE HULPSTOFFEN-FABRIKANT

3.1. Nadat de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging is vastgesteld, zou een analyse van de kloof tussen de vereiste goede praktijk bij de vervaardiging en de activiteiten en capaciteiten van de hulpstoffenfabrikant moeten worden uitgevoerd.

3.2. Op basis van een controle of van door de hulpstoffenfabrikant verstrekte informatie zouden gegevens/bewijsstukken ter staving van de kloofanalyse moeten worden verkregen.

3.3. Er zou rekening moeten worden gehouden met certificering van kwaliteitssystemen en/of de goede praktijk bij de vervaardiging door de hulpstoffenfabrikant en met de normen die daarbij zijn toegepast, aangezien die certificering mogelijk aan de voorschriften voldoet.

3.4. Alle vastgestelde lacunes tussen de vereiste goede praktijk bij de vervaardiging en de activiteiten en capaciteiten van de hulpstoffenfabrikant zouden moeten worden gedocumenteerd. Bovendien zou de houder van de vergunning voor de vervaardiging moeten overgaan tot een nadere risicobeoordeling om het risicoprofiel van die hulpstoffenfabrikant vast te stellen, bv. laag risico, gemiddeld risico of groot risico. Daartoe zou gebruik moeten worden gemaakt van EudraLex Volume 4, deel III, ICH Q9. Er zou toepassing moeten worden gemaakt van de daar vermelde instrumenten voor kwaliteitsrisicobeheer (HACCP enz.).

3.5. De houder van de vergunning voor de vervaardiging zou over verschillende strategieën voor de diverse risicoprofielen moeten beschikken, gaande van aanvaarding met controle tot onaanvaardbaar, en op basis daarvan zou een controlestrategie moeten worden vastgesteld die bv. bestaat uit controles, document-retrieval en tests.

4. BEVESTIGING DAT DE GESCHIKTE GOEDE PRAKTIJK BIJ DE VERVAARDIGING WORDT TOEGEPAST

4.1. Wanneer de geschikte goede praktijk bij de vervaardiging voor de hulpstof en het risicoprofiel van de hulpstoffenfabrikant zijn vastgesteld, zou het risico-onderzoek moeten worden voortgezet via mechanismen waarbij bv. rekening wordt gehouden met :

i) het aantal gebreken dat verband houdt met ontvangen partijen hulpstoffen;

ii) soort/ernst van die gebreken;

iii) monitoring en trendanalyse van de kwaliteit van de hulpstof;

iv) gevallen waarin de hulpstoffenfabrikant de certificering van zijn kwaliteitssysteem en/of goede praktijk bij de vervaardiging verliest;

v) observatie van trends in de productkwaliteit van het geneesmiddel; dit zal afhangen van de aard en de functie van de hulpstof;

vi) vastgestelde organisatorische, procedurele of technische/procesgerelateerde veranderingen bij de hulpstoffenfabrikant;

vii) controle/hercontrole van de hulpstoffenfabrikant;

viii) vragenlijsten.

Op basis van de resultaten van het risico-onderzoek zou de vastgestelde controlestrategie moeten worden geëvalueerd en indien nodig herzien.

Gezien om gevoegd te worden bij Ons besluit van 27 juni 2018 tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

FILIP

Van Koningswege :

De Minister van Volksgezondheid,
M. DE BLOCK

xi) la conservation d'enregistrements concernant les matières entrantes et les excipients et d'échantillons d'excipients pendant les durées prévues dans EudraLex, volume 4, partie II;

xii) des systèmes garantissant que toute activité sous-traitée fait l'objet d'un contrat écrit;

xiii) l'existence d'un système efficace permettant l'examen des réclamations et le rappel des excipients;

xiv) un système de gestion des modifications et des déviations;

xv) un programme d'auto-inspection;

xvi) le contrôle de l'environnement et des conditions de stockage.

3. DÉTERMINATION DU PROFIL DE RISQUE DU FABRICANT DE L'EXCIPIENT

3.1. Après la détermination des bonnes pratiques de fabrication appropriées, il y a lieu d'analyser les écarts entre les bonnes pratiques de fabrication requises, d'une part, et les activités et les capacités du fabricant de l'excipient, d'autre part.

3.2. Les données/éléments à l'appui de cette analyse des écarts devraient provenir d'un audit ou d'informations reçues du fabricant de l'excipient.

3.3. Il y a lieu de prendre en considération la certification des systèmes de qualité et/ou des bonnes pratiques de fabrication obtenue par le fabricant de l'excipient ainsi que les normes en fonction desquelles elle a été octroyée, étant donné que cette certification peut satisfaire aux conditions requises.

3.4. Tout écart observé entre les bonnes pratiques de fabrication requises et les activités et capacités du fabricant de l'excipient devrait être documenté. En outre, le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait procéder à une nouvelle évaluation du risque afin de déterminer le profil de risque (faible, moyen ou élevé, par exemple) du fabricant de l'excipient. Il convient de suivre, à cette fin, les indications figurant dans EudraLex, volume 4, partie III, ICH Q9. Les outils de gestion du risque de la qualité tels que ceux qui y sont énumérés, notamment le système HACCP, devraient être utilisés.

3.5. Le titulaire de l'autorisation de fabrication devrait disposer de plusieurs stratégies, allant de l'acceptation au refus en passant par le contrôle, pour les différents profils de risque et mettre en place, sur cette base, une stratégie de contrôle telle que l'audit, l'obtention de documents et la réalisation d'essais.

4. CONFIRMATION DE L'APPLICATION DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION APPROPRIÉES

4.1. Une fois que les bonnes pratiques de fabrication appropriées concernant l'excipient et le profil de risque du fabricant de l'excipient ont été définis, un examen continu des risques devrait être réalisé sur la base de critères tels que :

i) le nombre de défauts par rapport au nombre de lots d'excipient reçus;

ii) le type et la gravité de ces défauts;

iii) le suivi et l'analyse tendancielle de la qualité de l'excipient;

iv) la perte d'une certification du système de qualité et/ou des bonnes pratiques de fabrication par le fabricant de l'excipient;

v) l'observation des tendances des attributs qualitatifs du médicament, en fonction de la nature et du rôle de l'excipient;

vi) les changements intervenus chez le fabricant de l'excipient en matière d'organisation, de procédures ou au niveau technique/du procédé;

vii) un audit ou un nouvel audit du fabricant de l'excipient;

viii) des questionnaires.

Sur la base des résultats de l'analyse des risques, la stratégie de contrôle établie devrait être réexaminée et révisée si nécessaire.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 27 juin 2018 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire.

PHILIPPE

Par le Roi :

La Ministre de la Santé publique,
M. DE BLOCK