

Objet : Avant-projet de règlement grand-ducal modifiant le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments et le règlement grand-ducal modifié du 19 novembre 2004 concernant la fabrication de médicaments, les bonnes pratiques de fabrication de médicaments et les bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux à usage humain. (4004SBE)

*Saisine : Ministre de la Santé
(11 juillet 2012)*

AVIS DE LA CHAMBRE DE COMMERCE

L'avant-projet de règlement grand-ducal sous avis a pour objet de transposer la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹.

Bien que la directive de 2001 ait mis en place des règles harmonisées en matière de prévention, de détection et d'évaluation des effets indésirables des médicaments mis sur le marché, l'Union européenne a déploré des actions divergentes des Etats membres relatives à des problèmes liés à la sécurité des médicaments, source d'obstacles à la libre circulation de ces produits.

Afin d'y remédier, la directive 2010/84/UE renforce et rationalise les règles applicables en matière de pharmacovigilance, à travers notamment :

- l'obligation faite au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament de mettre en place un système de pharmacovigilance garantissant la surveillance et le suivi permanents de ce médicament,
- la possibilité de conditionner l'autorisation de mise sur le marché à la mise en place d'une surveillance supplémentaire s'agissant des médicaments contenant une nouvelle substance active et des médicaments biologiques,
- la possibilité donnée aux Etats d'imposer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il réalise des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation,
- le renforcement de la transparence des processus de pharmacovigilance qui se traduit notamment par l'obligation pour les Etats de mettre en place et tenir à jour un portail web sur les médicaments et par l'obligation pour les professionnels de santé, les patients (en plus du ministère de la Santé et des titulaires des autorisations de mise sur le marché) de notifier par voie électronique les effets indésirables suspectés des médicaments.

¹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001.

Afin d'assurer la transposition complète de la directive 2010/84/UE, le présent avant-projet de règlement grand-ducal modifie le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments d'une part, et le règlement grand-ducal modifié du 19 novembre 2004 concernant la fabrication de médicaments, les bonnes pratiques de fabrication de médicaments et les bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux à usage humain, d'autre part, qui avaient antérieurement transposé la directive de 2001.

Après lecture de l'exposé des motifs qui explique clairement le cadre et les objectifs du présent avant-projet de règlement grand-ducal, la Chambre de Commerce n'a pas d'observations particulières à formuler sur le fond et s'en tient essentiellement à des commentaires de forme en vue d'en parfaire la rédaction.

Considérations générales

La Chambre de Commerce félicite les auteurs pour la qualité de l'avant-projet de règlement grand-ducal qui, à ses yeux, assure une transposition fidèle et complète de la directive 2010/84/UE (ci-après la « Directive ») malgré la longueur et la technicité de ses dispositions. Elle se permet toutefois d'interpeller ces derniers sur le fait que le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments (ci-après le « Règlement grand-ducal »), principalement concerné par les modifications du présent avant-projet, a déjà fait l'objet de six modifications successives et suggère que, pour une meilleure lisibilité et sécurité juridique, un texte coordonné soit rapidement élaboré.

En dépit du court délai qui a été imparti à la Chambre de Commerce - l'urgence ayant été invoquée par les auteurs de l'avant-projet au motif que le délai de transposition de la Directive arrive à échéance le 21 juillet 2012 -, celle-ci a pris le soin d'examiner en détail le présent avant-projet et relève quelques points de contradiction entre les deux textes.

Les auteurs ne vont-ils pas en deçà de la Directive lorsque, au **point 5) de l'article 1^{er} de l'avant-projet** (qui remplace l'article 3-1 du Règlement grand-ducal), il est prévu que les divers documents relatifs au médicament (autorisation de mise sur le marché, notice, résumé des caractéristiques et rapport d'évaluation) sont accessibles « sur demande à tout intéressé ». En effet, le nouvel article 21, paragraphes 3 et 4 tel qu'il ressort de la Directive n'exige pas qu'une demande soit formulée mais, au contraire, impose aux autorités nationales qu'elles « rendent publiquement accessible sans retard » et « mettent sans retard à la disposition du public » ces informations.

Sous le **point 13) de l'article 1^{er} de l'avant-projet** (qui insère un article 16bis au Règlement grand-ducal), la Chambre de Commerce estime que le texte de la première phrase va au-delà du nouvel article 63, paragraphe 3 tel qu'il ressort de la Directive et demande que cette phrase soit rectifiée comme suit : « Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient ou lorsqu'il y a de graves problèmes de disponibilité du médicament ~~et sous la responsabilité du médecin prescripteur~~, le ministre de la Santé peut ~~sur demande dûment motivée~~, sous réserve des mesures qu'il juge nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice ». En tout état de cause, la Chambre de Commerce ne voit pas bien le rôle à jouer par le médecin prescripteur dans l'hypothèse où le ministre de la Santé dispenserait de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice des médicaments non destinés à être délivrés directement au patient.

Dans le cadre d'une inspection du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du fabricant du médicament, **l'article 2 de l'avant-projet** (qui modifie le paragraphe 2 de l'article 7-1 du règlement grand-ducal modifié du 19 novembre 2004) permet aux personnes inspectées de formuler des observations sur la teneur du rapport d'inspection. Or, à la lecture du nouvel article 111, paragraphe 3, troisième phrase tel qu'il ressort de la Directive, le droit de formuler des observations devrait être reconnu et garanti « avant » l'adoption du rapport et non après.

Commentaire des articles

Concernant l'article 1^{er}

Sous le **point 1)** qui modifie l'article 1^{er} du Règlement grand-ducal, le point 11 devrait être corrigé comme suit :

- au premier tiret, l'expression « la présente directive » devrait être remplacée par la « directive 2010/84/UE »,
- au troisième tiret, l'indication « du présent règlement » devrait être biffée dans l'expression « l'article 14 du présent règlement » .

Sous le **point 2)** qui remplace le paragraphe 3 de l'article 1.4 du Règlement grand-ducal, il convient de remplacer « demande à l'autorité compétente » par « peut demander à l'autorité compétente», sous le point b).

Sous le **point 3)** qui complète l'article 2 du Règlement grand-ducal, à la fin du second alinéa, il devrait être précisé « conformément à l'article 45-5 alinéa 2 ».

Sous le **point 4)** qui remplace l'article 3 du Règlement grand-ducal, l'expression « agence européenne pour l'évaluation des médicaments » devrait être remplacée par le mot « Agence » puisque la définition en est déjà donnée au point 12 de l'article 1^{er} du Règlement grand-ducal.

Sous le **point 7)** qui remplace l'article 7 du Règlement grand-ducal :

- au premier alinéa, les mots « de l'autorisation » doivent être insérés au début de la phrase « Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (...) »,
- au troisième alinéa, les mots « de mise sur le marché » doivent être insérés au début de la phrase « Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché communique (...) » et le mot « Article » doit être supprimé à la fin de la phrase « l'article Article 107 octodécies de cette directive » ; de même la référence à la directive 2001/83/CE peut se faire de manière abrégée sans qu'il soit besoin de reproduire sa date et son intitulé.
- au sixième alinéa, le mot « lui » doit être inséré dans la phrase « de lui transmettre les données »,
- dans l'ensemble de l'article 7, le mot « Ministre », respectivement « Ministre de la Santé » devrait être remplacé par « ministre de la Santé » puisqu'il s'agit de la terminologie déjà employée dans le Règlement grand-ducal. Cette remarque vaut également pour les points 2), 8), 10) 13), 15) et 18) de l'article 1er de l'avant-projet de règlement grand-ducal.

Sous le **point 9)** qui remplace l'article 8-2 du Règlement grand-ducal :

- à la fin du premier paragraphe, la phrase « L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies » ne devrait pas figurer sous le point f) mais constitue un alinéa distinct à placer à la fin du premier paragraphe,
- sous le second paragraphe, il s'agit de la « directive 2001/83/CE » au lieu de la « directive 2011/83/CE ».

Sous le **point 14)** qui remplace l'article 45-1 du Règlement grand-ducal :

- au paragraphe 1, le deuxième alinéa devrait être complété par « et, au besoin, pour prendre des mesures d'ordre réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché » afin de transposer complètement l'article 101, paragraphe 2 tel qu'il ressort de la Directive,
- au début du paragraphe 2, le mot « un » doit être ajouté dans la phrase « Est mis en place un portail web national »,
- au paragraphe 4, premier alinéa, l'expression « à la base de données Eudravigilance » devrait être remplacée par « à la base de données et au réseau de traitement des données visés à l'article 24 du règlement (CE) n°726/2004 (ci-après dénommés « base de données Eudravigilance ») » puisque c'est la première fois qu'il y est fait référence dans le Règlement grand-ducal.

Sous le **point 15)** qui modifie l'article 45-2 du Règlement grand-ducal, au lieu de faire référence sous le point j) au « chapitre IX de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments humains », l'avant-projet devrait citer le « chapitre 5-1 » puisque que c'est dans ce chapitre du Règlement grand-ducal, intitulé « Pharmacovigilance », que la directive précitée a été transposée.

Sous le **point 16)** qui remplace l'article 45-3 du Règlement grand-ducal :

- au paragraphe 2, le mot « réalisent » doit être supprimé dans la phrase « Il réalise ~~réalisent~~ un audit périodique ». De même, la phrase suivante « ils consignent par écrit (..) et, en fonction des résultats, font le nécessaire », doit être remplacée par « Il consigne par écrit (...) et, en fonction des résultats, fait le nécessaire »,
- aux paragraphes 7 et 8, il conviendrait de remplacer « les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché » par « le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché » dans la mesure où l'ensemble du Règlement grand-ducal emploie le singulier.

Sous le **point 17)** qui remplace l'article 45-4 du Règlement grand-ducal :

- de manière générale, il conviendrait de commencer les paragraphes par « Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché » et non « Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché » pour la raison précédemment indiquée,
- au paragraphe 3, l'expression « à la base de données et au réseau de traitement des données visés à l'article 24 du règlement (CE) n°726/2004 (ci-après dénommés « base de données Eudravigilance ») » peut être réduite à l'expression « à la base de données Eudravigilance » dans la mesure où elle a été préalablement définie.

Sous le **point 18)** qui insert l'article 45-4bis au Règlement grand-ducal :

- au paragraphe 9, les mots « que l'étude soit réalisée » devraient être supprimés,
- au paragraphe 10, sous b), l'expression « l'autorité compétente » devrait être remplacée par « le ministre de la Santé »,
- au paragraphe 12, les mots « et selon les cas, le Ministre ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance » devraient être supprimés.

Sous le **point 20)** qui remplace l'article 45-8 du Règlement grand-ducal :

- au paragraphe 2, après les mots « interdire l'utilisation du médicament concerné », il convient d'ajouter « jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise » afin d'assurer la transposition complète du nouvel article 107 decies tel qu'il ressort de la Directive.
- au paragraphe 3, sous point d), il convient de supprimer le « (e) » de « est informé(e) ».

Concernant l'article 2

Le **titre** de l'article 2 de l'avant-projet devrait être modifié de la manière suivante :

« L'article 7-1 du règlement grand-ducal modifié du 19 novembre 2004 concernant la fabrication de médicaments, les bonnes pratiques de fabrication de médicaments et les bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux à usage humain est modifié comme suit ».

Par ailleurs, la Chambre de Commerce ayant relevé la coexistence de « deux articles 7-1 » l'un ayant été inséré par le règlement grand-ducal du 26 septembre 2006 et l'autre, par le règlement grand-ducal du 10 janvier 2007, elle précise qu'elle vise dans le commentaire ci-dessus l'article 7-1 tel qu'il ressort du règlement grand-ducal modifié du 26 septembre 2006 et invite les auteurs à remédier à cette erreur de numérotation préjudiciable à la sécurité juridique.

Quant au libellé de l'article 2 du présent avant-projet, la Chambre de Commerce formule les remarques suivantes :

- au **point d) du paragraphe 1**, après « inspecter les locaux, les archives et les documents », il y a lieu d'insérer les mots « et le dossier permanent du système de pharmacovigilance » afin d'assurer la transposition complète du nouvel article 111, paragraphe 1, alinéa 5, point d) tel qu'il ressort de la Directive.
- au **paragraphe 2**, après « des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication », il y a lieu d'insérer les mots « et de bonnes pratiques de distribution » afin d'assurer la transposition complète du nouvel article 111, paragraphe 3 tel qu'il ressort de la Directive.
- enfin, aux **paragraphe 5 et 6**, un « s » doit être ajouté à la « Division de la Pharmacie et des Médicaments ».

* * *

Après consultation de ses ressortissants, la Chambre de Commerce est en mesure d'approuver l'avant-projet de règlement grand-ducal sous avis.

SBE/GNI