



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.

Nous Henri, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau,

Vu la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché des médicaments ;

Vu la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu l'avis du Collège médical;

Vu l'avis de la Chambre de Commerce;

Vu l'article 2, paragraphe 1^{er} de la loi du 12 juillet 1996 portant réforme du Conseil d'Etat et considérant qu'il y a urgence;

Sur le rapport de Notre Ministre de la Santé et après délibération du Gouvernement en Conseil;

Arrêtons :

Art. 1^{er}. Le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments est modifié comme suit:

1) L'art. 1^{er} est modifié comme suit :

- Le point 8.-1. est remplacé par le texte suivant : « 8-1. un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants:
 - une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance,
 - l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités,
 - les coordonnées de la personne qualifiée,
 - une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au chapitre 5-1.,
 - l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé ; » ;
- Un point 8.-1bis. ayant la teneur ci-après est ajouté « 8-1 bis. Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé ; » ;



- Le point 11. est remplacé par le texte suivant : « 11. des copies des documents suivants:
 - toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers, un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, avec la liste des États membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen,
 - le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 2 qui suit ou approuvé par l'autorité compétente de l'Etat membre en vertu de l'article 3.
 - la notice proposée conformément à l'article 14 du présent règlement ou approuvée par l'autorité compétente de l'Etat membre conformément à l'article 61 de la directive 2001/83/CE.,
 - les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision ; » ;
- Le point 13 est supprimé ;
- Sont ajoutés les alinéas suivants :

« Le système de gestion des risques visé au point 8-1. bis, est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité postautorisation.

Les informations visées au présent article sont mises à jour en tant que de besoin. ».

2) A l'article 1.-4. le paragraphe 3. est remplacé par les dispositions suivantes :

« 3. Avant d'accorder une telle autorisation d'office, le ministre:

- a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation de mise sur le marché en application du présent article pour le médicament en question;
- b) demande à l'autorité compétente de l'État membre concerné de fournir des copies du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné. Si la demande lui en est faite, l'autorité compétente de cet État membre fournit, dans les trente jours à compter de la réception de la demande, une copie du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné. ».

3) L'article 2 est complété par les dispositions suivantes :

« Dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, le résumé des caractéristiques du produit inclut la mention suivante: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative appropriée.

Tous les médicaments sont assortis d'un texte invitant expressément les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification



spontanée visé à l'article 45-1 paragraphe 3. Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus accessibles, conformément à l'article 45-5. » .

- 4) L'article 3 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 3. Approbation du résumé des caractéristiques

Lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le ministre de la Santé informe le responsable de la mise sur le marché du médicament qu'il approuve le résumé des caractéristiques du produit. La direction de la Santé s'assure que les informations contenues dans le résumé sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement. Le ministre de la Santé envoie à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments une copie de l'autorisation accompagnée du résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 2 ci-dessus, ainsi que le cas échéant des conditions particulières auxquelles l'autorisation est assujettie conformément aux dispositions des articles 8.-2. et 8.-2bis. ci-après.

De plus, la direction de la Santé rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier, quant aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament deviennent disponibles.

Le rapport public d'évaluation contient un résumé qui doit être compréhensible par le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament. ».

- 5) L'article 3.-1. est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 3.-1. Accès du public à certaines informations

L'autorisation de mise sur le marché, la notice, le résumé des caractéristiques de tout médicament autorisé sont accessibles sur demande à tout intéressé.

Il en est même du rapport d'évaluation visé à l'article 3 alinéa 2 ci-avant. Sur simple demande les raisons justifiant le rapport peuvent être obtenues pour chaque indication.

Les demandes afférentes sont traitées par la Direction de la Santé qui s'assure de retirer au préalable toute information confidentielle. ».

- 6) Le point 8. de l'article 5.-1. est supprimé.

- 7) L'article 7 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 7. Modification des éléments du dossier

Le titulaire de la mise sur le marché tient compte, pour ce qui est des méthodes de préparation et de contrôle mentionnées à l'article 1er points 4 et 7, des progrès techniques et scientifiques, et apporte tous les changements nécessaires pour que ce médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées.

Ces modifications sont soumises à l'approbation du ministre de la Santé.



Le titulaire de l'autorisation communique immédiatement au ministre toute information nouvelle qui pourrait entraîner une modification des renseignements ou des documents visés à l'article 1, aux articles 1-1, 1-2, 1-3 et 2, ou à l'avis final visé à l'article 32, paragraphe 5 de la directive modifiée 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ou à l'annexe I de cette directive ou à l'issue de l'article Article 107 octodécies de cette directive ».

En particulier, il communique immédiatement toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché et toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament à usage humain concerné. Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en vertu de l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004.

Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en permanence, le ministre peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte une réponse complète et rapide à de telles demandes.

Le ministre peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de produire une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché présente ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande. ».

8) L'article 8.-1. est remplacé par les dispositions suivantes :

« **Art. 8-1. Demande de renouvellement de l'autorisation**

1. Sans préjudice de l'article 8-3 ci-après, l'autorisation de mise sur le marché est valable pendant cinq ans.
2. L'autorisation de mise sur le marché peut être renouvelée au terme des cinq ans sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque.

À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique au ministre une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables suspectés et dans les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au chapitre 5-1, ainsi que des informations concernant toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce au moins neuf mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire, conformément au paragraphe 1.



3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si le ministre décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, dont une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2. ».
- 9) L'article 8.-2. est remplacé par les dispositions suivantes :

« **Art. 8-2. Autorisation conditionnelle**

- 1) Le ministre de la Santé peut assortir l'autorisation de mise sur le marché d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:
- a) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament à inclure dans le système de gestion des risques;
 - b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;
 - c) le respect d'obligations plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;
 - d) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament;
 - e) l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat;
 - f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 ter de la directive 2001/83/CE, compte tenu des lignes directrices scientifiques publiées le cas échéant par la Commission. L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.
- 2) Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous réserve de certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités nationales compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre.

Cette autorisation de mise sur le marché ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.».



10) Est inséré un article 8.-2bis. ayant la teneur suivante :

« **Art.8.-2bis. Obligations postautorisation**

1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, le Ministre de la Santé peut imposer l'obligation à son titulaire:

- a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, le Ministre de la Santé, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;
- b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 ter de la directive 2001/83/CE, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE.

L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, peut fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai à déterminer par le Ministre de la Santé, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

3. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le Ministre de la Santé retire ou confirme l'obligation. Si le Ministre de la Santé confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation de mise sur le marché et le système de gestion des risques est adapté en conséquence. ».

11) Est inséré un article 8.-2ter. ayant la teneur suivante :

« **Art. 8.-2ter. Prise en compte des obligations particulières**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut toute condition visée aux articles 8.-2. et 8.-2bis. dans son système de gestion des risques prévu au chapitre 5-1 ci-après. ».

12) L'article 14 est modifié comme suit :

- Au paragraphe 1. le point e) est remplacé par : «e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'utilisation normale du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre en pareil cas ; » ;
- Au paragraphe 1. les alinéas ci-après sont ajoutés :

« Dans le cas de médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004, la mention supplémentaire suivante est ajoutée: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du



symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 et suivie d'une phrase explicative appropriée.

Tous les médicaments sont assortis d'un texte invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée visé à l'article 45-1, paragraphe 3 par voie électronique, postale ou par télécopie.».

13) Est inséré un article 16bis ayant la teneur suivante :

« Art. 16bis. Dérogations aux obligations du chapitre 2

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. Il peut également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché. ».

14) L'article 45.-1. est remplacé par le texte suivant :

« Art. 45-1. Système de pharmacovigilance

1. Le ministre de la Santé met en place un système de pharmacovigilance, le cas échéant en collaboration avec un centre de pharmacovigilance national ou régional. Il peut déléguer tout ou partie de cette mission à un autre Etat membre. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, concernant notamment les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, de même que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle. Ces informations doivent être mises en rapport avec les données concernant la consommation des médicaments.

Ces informations font l'objet d'une évaluation scientifique, en vue notamment de prévenir ou réduire les risques liés à la consommation de médicaments.

Ce système tient compte également de toute information sur les cas de mauvais usage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Il est rattaché administrativement à la Direction de la Santé.

La Direction de la Santé veille à ce que les informations appropriées recueillies à l'aide de ce système soient transmises aux autres Etats membres et à l'Agence et enregistrées dans la banque de données visée à l'article 57, paragraphe 1, deuxième alinéa, point 1), du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Est mis en place portail web national sur les médicaments, en liaison avec le portail web européen des médicaments institué conformément à l'article 26 du règlement



(CE) n° 726/2004. Sont rendus publics via ce portail notamment les éléments suivants :

- a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'une synthèse desdits rapports ;
- b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices ;
- c) des synthèses des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés conformément à la présente directive ;
- d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 ;
- e) des informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités nationales compétentes par les professionnels de la santé et les patients, dont les formulaires structurés mis en ligne visés à l'article 25 du règlement (CE) n° 726/2004 ;
- f) les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament.

Ce portail est placé sous la gestion administrative de la Direction de la Santé. Cette tâche peut être déléguée à un centre de pharmacovigilance national ou régional.»

3. La Direction de la Santé enregistre tout effet indésirable suspecté survenant sur le territoire luxembourgeois et porté à sa connaissance par des professionnels de la santé ou des patients. Elle collabore avec l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés. Cette tâche peut être déléguée à un centre de pharmacovigilance national ou régional

Lorsqu'une notification est transmise par un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut être associé au suivi de la notification. Lorsqu'une notification est transmise par une personne visée à l'article 45.-5., celle-ci peut être associée au suivi de la notification.

4. Dans les quinze jours suivant la réception des notifications d'effets indésirables graves suspectés, la Direction de la Santé informe le Ministre de la Santé et envoie celles-ci par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

La Direction de la Santé envoie par voie électronique à la base de données Eudravigilance les notifications d'effets indésirables non graves suspectés dans les quatre-vingt-dix jours à compter de la réception des notifications au sens du paragraphe qui précède. La tâche incombant à la Direction de la Santé peut être déléguée à un centre de pharmacovigilance national ou régional.

5. En dehors l'hypothèse de l'évaluation unique visée à l'article 107sexies de la directive 2001/83/CE, la Direction de la Santé évalue les rapports périodiques actualisés de sécurité en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.
6. En collaboration avec l'Agence, la Direction de la Santé :
 - a) surveille les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées à l'article 8-2 ;
 - b) évalue les mises à jour du système de gestion des risques ;



c) surveille les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et si ces risques ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque des médicaments. ».

15) L'article 45-2 est modifié comme suit :

- Le point a) est remplacé par « a) « effet indésirable »: une réaction nocive et non voulue à un médicament; » ;
- Le point d) est supprimé ;
- Le point e) est remplacé par « e) « étude de sécurité postautorisation »: toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques ; » ;
- Un point h) ayant la teneur ci-après est ajouté « h) « système de gestion des risques »: un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et interventions ; » ;
- Un point i) ayant la teneur ci-après est ajouté « i) « plan de gestion des risques »: une description détaillée du système de gestion des risques ; » ;
- Un point j) ayant la teneur ci-après est ajouté « j) « système de pharmacovigilance »: un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du chapitre IX de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque ; » ;
- Un point k) ayant la teneur ci-après est ajouté « k) « dossier permanent du système de pharmacovigilance »: une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés ; ».

16) L'article 45.-3. est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 45-3. Système de Pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système de pharmacovigilance tel que visé à l'article 45-1.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède à l'évaluation scientifique de toutes ces informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Il réalise un audit périodique de leur système de



pharmacovigilance. Ils consignent par écrit les principaux résultats de cet audit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, font le nécessaire pour élaborer et mettre en œuvre un plan d'action adéquat visant à remédier aux problèmes constatés. Une fois les mesures correctives intégralement mises en œuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.

3. Dans le cadre du système de pharmacovigilance, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
 - a) a de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable pour la pharmacovigilance ;
 - b) gère et met à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance ;
 - c) met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ;
 - d) surveille les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques ou qui correspondent à des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché ;
 - e) tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une modification du rapport bénéfice/risque des médicaments.

La personne qualifiée visée au premier alinéa, point a), réside et exerce ses activités dans l'Union et est responsable de la mise en place et de la gestion du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à la Direction de la Santé et à l'Agence le nom et les coordonnées de la personne qualifiée, ainsi que de la personne de référence en matière de pharmacovigilance au niveau national rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance.

4. Les dispositions du paragraphe 3, point c) ne s'appliquent pas aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012.
5. Par dérogation au paragraphe 4, le Ministre de la Santé, sur avis de la Direction de la Santé, peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de mettre en œuvre un système de gestion des risques s'il a des préoccupations quant aux risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé.

Dans ce contexte, il exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il compte mettre en place pour le médicament concerné. L'imposition de telles obligations est dûment justifiée, et notifiée par écrit et elle spécifie, au cas par cas, les délais fixés pour la transmission de la description détaillée du système de gestion des risques.

Endéans un délai de trente jours à compter de la réception de la notification écrite de cette obligation le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, peut demander à fournir, endéans un délai à déterminer par le Ministre de la Santé des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation.



En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le Ministre retire ou confirme l'obligation.

Si le Ministre confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence, de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché.

6. Dès que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a l'intention de diffuser au grand public un avis relatif à des questions de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un médicament et, en tout état de cause, avant la diffusion d'un tel avis ou simultanément, il est tenu d'en informer le Ministre de la Santé, l'Agence et la Commission.

Il veille à ce que les informations destinées au grand public soient présentées de façon objective et ne soient pas trompeuses.

7. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soumettent à l'Agence des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant :

- a) des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament, y compris les résultats de toutes les études tenant compte de leur impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché ;
- b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament ;
- c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

L'évaluation visée au point b) est effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant d'essais cliniques réalisés pour des indications et des populations non autorisées.

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont soumis par voie électronique.

8. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 7 du présent article, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché correspondant à des médicaments visés à l'article 1-1 ou à l'article 1-2, ainsi que les titulaires d'enregistrements correspondant à des médicaments visés aux chapitres 6 et 6-1 soumettent des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments dans les cas suivants :

- a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément à l'article 8-2 ;

ou

- b) à la demande d'une autorité compétente sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de rapports périodiques actualisés de sécurité sur une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité sont communiqués au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui estime si un rapport d'évaluation unique pour toutes les



autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la même substance active est nécessaire et informe en conséquence le groupe de coordination ou le comité des médicaments à usage humain afin d'appliquer les procédures visées à l'article 45-3, paragraphe 9 point iv), et à l'article 107 sexies de la directive 2001/83/CE.

i) La fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité est précisée dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les dates de transmission conformes à ladite fréquence sont calculées à partir de la date de délivrance de l'autorisation.

ii) S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assorties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa du présent paragraphe jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de transmission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application du des points iv), v) ou vi).

Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont transmis immédiatement aux autorités compétentes lorsque celles-ci en font la demande ou dans le respect des dispositions suivantes :

- si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'autorisation et jusqu'à la mise sur le marché ;
- si le médicament a été mis sur le marché, au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant la première mise sur le marché, une fois par an durant les deux années suivantes et tous les trois ans par la suite.

iii) Le point ii) s'applique également aux médicaments qui ne sont autorisés que dans un État membre et auxquels le point iv) ne s'applique pas.

iv) Lorsque des médicaments qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux points i) et ii), peuvent être modifiées et harmonisées en vue de permettre une évaluation unique dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité, et de fournir une date de référence pour l'Union à partir de laquelle les dates de soumission sont calculées.

La fréquence harmonisée de soumission des rapports et la date de référence pour l'Union peuvent être fixées, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, par l'un des organismes suivants:

- le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la



substance active concernée a été octroyée selon la procédure centralisée prévue au titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n° 726/2004;

- le groupe de coordination, dans tous les autres cas que celui visé au tiret qui précède.

La fréquence harmonisée pour la soumission des rapports déterminée conformément aux alinéas 1 et 2, est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

- v) Aux fins de l'application point iv), la date de référence pour l'Union applicable aux médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives correspond à l'une des dates suivantes :

- la date de la première autorisation de mise sur le marché, dans l'Union, d'un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives ;
- si la date visée au tiret qui précède ne peut être établie avec certitude, la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise sur le marché pour un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives.

- vi) Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain ou, selon le cas, le groupe de coordination pour demander la fixation de dates de référence pour l'Union ou une modification de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, pour l'un des motifs suivants :

- pour des raisons de santé publique ;
- pour éviter la duplication d'évaluations ;
- par souci d'harmonisation internationale.

Les demandes, dûment motivées, sont présentées par écrit. Le comité des médicaments à usage humain ou le groupe de coordination, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, approuve ou rejette ces demandes. Toute modification des dates ou de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité est rendue publique par l'Agence. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.

- vii) L'Agence publie une liste des dates de référence pour l'Union et des fréquences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.

Toute modification des dates et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnées dans l'autorisation de mise sur le



marché, résultant de l'application des aux points iv), v) et vi), prend effet six mois après la date d'une telle publication. ».

17) L'article 45.-4. est remplacé par les dispositions suivantes :

« **Art. 45-4. Notification d'effets indésirables**

1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union ou les pays tiers et dont ils ont connaissance, que ces effets aient été signalés spontanément par des patients ou des professionnels de la santé ou observés lors d'une étude postautorisation.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché veillent à ce que ces notifications soient accessibles en un point unique dans l'Union.

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les effets indésirables observés lors d'un essai clinique sont enregistrés et notifiés conformément à la directive 2001/20/CE.

2. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne peuvent refuser de prendre en compte les notifications d'effets indésirables suspectés qui leur sont adressées par voie électronique ou par tout autre moyen approprié par les patients et les professionnels de la santé.
3. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données et au réseau de traitement de données visés à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 (ci-après dénommés "base de données Eudravigilance") les informations concernant tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union ou un pays tiers, et ce dans les quinze jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave suspecté qui survient dans l'Union, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.

Dans le cas de médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en application de l'article 27 du règlement (CE) n° 726/2004, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne sont pas tenus de notifier à la base de données Eudravigilance les effets indésirables suspectés dont font état les publications médicales figurant sur cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable suspecté.

4. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mettent en place des procédures permettant d'obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés. Ils recueillent également des informations de suivi concernant ces



notifications et envoient les éléments nouveaux à la base de données Eudravigilance.

5. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché collaborent avec l'Agence et les États membres pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspects. ».

18) Est inséré un article 45.-4bis. ayant la teneur suivante :

« Art. 45.-4bis. Surveillance des études de sécurité postautorisation

1. Le présent article s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées en vertu de l'article 8-2, et qui donnent lieu à la collecte d'informations de sécurité auprès de patients ou de professionnels de la santé.
2. Le présent article est sans préjudice des obligations nationales et communautaires visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.
3. Les études ne sont pas effectuées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.
4. Les professionnels de la santé participant aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles ne sont rétribués qu'à hauteur du temps qu'ils y ont consacré et des dépenses qu'ils ont engagées à cet effet.
5. Le Ministre peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre le protocole et les rapports sur l'état d'avancement aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude est menée.
6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données.
7. Pendant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament concerné.

Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes de l'État membre dans lequel le médicament a été autorisé, conformément à l'article 7.

L'obligation prévue au deuxième alinéa est sans préjudice des informations relatives aux résultats des études que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché rend disponibles par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité, tel que le prévoit l'article 45-3.

8. Les dispositions relatives à la surveillance des études de sécurité postautorisation s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1, qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée en vertu de l'article 8-2.



9. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, sauf si l'étude doit être effectuée à la demande du Ministre, conformément à l'article 8-2, que l'étude soit réalisée. Dans ce cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au Ministre.
10. Dans les soixante jours à compter de la soumission du projet de protocole, le Ministre ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, émet:
 - a) une lettre approuvant le projet de protocole;
 - b) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité nationale compétente ou le comité estime:
 - i) que la conduite de l'étude promeut l'usage d'un médicament,
 - ii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit;
 - c) une lettre indiquant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché que l'étude constitue un essai clinique relevant de la directive 2001/20/CE.
11. L'étude ne peut être entreprise qu'après l'approbation écrite du Ministre ou du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas.

Si une lettre d'approbation au sens du paragraphe 10, point a), a été émise, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet le protocole aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est prévu de réaliser l'étude et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé.
12. Une fois l'étude commencée, toute modification substantielle du protocole est soumise, avant sa mise en œuvre, à la Direction de la Santé ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas. La Direction de la Santé ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, évalue les modifications et selon les cas le Ministre ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de son approbation ou de son objection. Le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les États membres dans lesquels l'étude est réalisée.
13. Une fois l'étude terminée, un rapport final est soumis à la Direction de la Santé ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par le Ministre ou, selon le cas, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.
14. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché évalue si les résultats de l'étude ont une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché et, si nécessaire,



dépose une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités nationales compétentes.

15. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude, par voie électronique, à la Direction de la Santé ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. ».

19) L'article 45.-5. est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 45-5. Collaboration du corps médical et des patients

Les médecins, médecins-dentistes, pharmaciens et les sages-femmes déclarent les effets indésirables suspectés à la Direction de la Santé. Les autres professionnels de la santé et les patients peuvent déclarer les effets indésirables suspectés à la Direction de la Santé.

A cette fin un système de déclaration en ligne est mis en place. Par ailleurs les personnes visées à l'alinéa qui précède peuvent notifier par tout autre moyen les effets indésirables suspectés directement à la Direction de la Santé. ».

20) L'article 45.-8. est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 45-8. Suites éventuelles des notifications

1. Le ministre de la Santé peut décider de suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché :

- a) lorsque l'opportunité de telles mesures découle de l'évaluation de données sur la pharmacovigilance
- b) lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.
- c) lorsque les renseignements figurant dans le dossier en vertu de l'article 1 et des articles 1-1, 1-2, 1-3, 10 quater et 2 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 12, ou lorsque les contrôles visés à l'article 6 n'ont pas été effectués.

2. En cas d'urgence, le ministre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et interdire l'utilisation du médicament concerné, à condition que l'Agence, la Commission et les autres Etats membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable.

3. Le Ministre initie la procédure d'urgence prévue au présent article, en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'une mesure d'urgence est jugée nécessaire à la suite de l'évaluation des données résultant des activités de pharmacovigilance, dans l'une des situations suivantes où il:

- a) envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;
- b) envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;



- c) envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché;
- d) est informé(e) par le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité d'un médicament, ledit titulaire a interrompu la mise sur le marché du médicament ou a pris des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou qu'il envisage de le faire;
- e) estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications.

Le cas échéant, il complète la communication de ces informations en mettant à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses soins.

A défaut de traitement du problème au niveau communautaire par les procédures visées aux articles 107 undecies et 107 duodecies de la directive 2001/83/CE, le Ministre peut prendre une des décisions visées au paragraphe 1 du présent article. Il en informe immédiatement l'Agence, les autres Etats membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les informations visées au présent article peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique. ».

21) Le 1^{er} paragraphe de l'article 52.-8. est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 52.-8

1. L'article 1, alinéas 1 et 2, l'article 5, les articles 7, 8-1, 8-3, 30 à 34, 70 à 85 et le chapitre 5-1, du présent règlement, ainsi que les dispositions du règlement grand-ducal 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, s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré au titre du présent chapitre. ».

Art. 2. L'article 7 du règlement grand-ducal 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 :

- le point d) du paragraphe 1. est remplacé par le texte suivant :
« d) inspecter les locaux, les archives et les documents des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou de toute entreprise chargée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser les activités visées au chapitre 5-1 du règlement grand-ducal du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments. » ;
- le paragraphe 2. est remplacé par le texte suivant :
« 2. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, les pharmaciens-inspecteurs compétents font rapport sur le respect par le fabricant des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou, le cas échéant, des exigences liées à la pharmacovigilance. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché



qui a fait l'objet de l'inspection, qui peut émettre ses observations y relatives par écrit. Ce rapport peut sur demande motivée, envoyé aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence par voie électronique. » ;

- le paragraphe 5. est remplacé par le texte suivant :
 - « 5. La Division de la Pharmacie et de Médicaments consigne les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrés, ainsi que les constats de non-respect des prescriptions légales et/ou des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou de bonne distribution prévus par la législation de l'Union dans la banque de données communautaire tenue par l'Agence, au nom de la Communauté. » ;
- est ajouté un paragraphe 6. ayant la teneur suivante :
 - « 6. Si l'inspection visée au paragraphe 1, point d), conclut que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel que décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et les dispositions du chapitre 5-1, du règlement grand-ducal du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments la Division de la Pharmacie et de Médicaments signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.

Les autres États membres, l'Agence et la Commission en sont informés. ».

Art. 3. Notre Ministre de la Santé est chargé de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.



Commentaire des articles:

Art 1^{er}.

Cet article modifie le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments comme suit :

- 1) La liste des documents à soumettre à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est complétée par les éléments figurant au nouvel point 8.-1. relatif au système de pharmacovigilance mis en place par le demandeur.
Par ailleurs, les dispositions ayant trait à la documentation précitée sont adaptées aux nouvelles obligations en matière de pharmacovigilance découlant de la directive 201/84/UE.
- 2) Dans la procédure de l'autorisation d'office d'un médicament, un délai de 30 jours est introduit dans le chef de l'Etat membre de référence, c'est-à-dire que l'Etat où le médicament a été autorisé devra fournir des copies du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné endéans un délai de 30 jours à partir de la réception de la demande.
- 3) Ce point complète la liste des informations devant figurer au résumé des caractéristiques de certains médicaments par la mention "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire", ainsi qu'une invitation générale à notifier au système de pharmacovigilance national tout effet indésirable suspecté.
- 4) Ce point adapte la procédure d'adoption des caractéristiques aux nouvelles obligations en matière de pharmacovigilance, dont notamment la rédaction d'un rapport public d'évaluation par la direction de la Santé qui contient un résumé devant être compréhensible par le public.
- 5) /
- 6) /
- 7) Ce point élargit les informations que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est censé fournir à l'autorité nationale de pharmacovigilance, notamment en prenant en compte les obligations plus poussées en matière de pharmacovigilance que le présent texte introduit à son encontre. Par ailleurs, le Ministre de la Santé dispose dans ce contexte de pouvoirs d'investigation, en ce qu'il peut par exemple demander à tout moment au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de produire une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance.
- 8) Ce point introduit dans le chef du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché une obligation de fournir à l'appui d'une demande de renouvellement d'une telle autorisation des informations relatives à la survenance d'effets indésirables, ceci afin que ces éléments puissent être pris en compte lors de l'évaluation de cette demande de renouvellement.



- 9) Ce point complète la liste des conditions auxquelles le Ministre de la Santé peut lier une autorisation de mise sur le marché conditionnelle notamment par une disposition relative à la réalisation d'études d'efficacité postautorisation. Tel est le cas lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament.
- 10) Ce point permet au Ministre de la Santé d'arrêter des obligations postautorisation dans le chef des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché. Ainsi ceux-ci peuvent être contraints à effectuer une étude de sécurité postautorisation sous certaines conditions.
- 11) /
- 12) Ce point complète les informations devant figurer dans la notice d'utilisation.
- 13) Ce point permet au Ministre de la Santé, sous certaines conditions, de dispenser le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de certaines obligations en matière de notice et d'étiquetage.
- 14) Ce point est un des éléments novateurs principaux introduits par le présent texte, à savoir une extension considérable des obligations incombant à l'autorité nationale compétente en matière de pharmacovigilance. En effet, celle devra mettre en place un système de pharmacovigilance dépassant considérablement les obligations analogues lui incombant sous l'ancienne mouture de la directive 2001/83/CE. Ces obligations englobent notamment le recueil et l'évaluation des informations utiles pour la surveillance des médicaments, concernant notamment les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique, la mise en place d'un portail web « médicaments », l'enregistrement des effets indésirables suspectés, ainsi que la coopération au niveau communautaire dans le domaine pharmacovigilance. A noter que ces tâches peuvent tout en partie être déléguées à un organisme de pharmacovigilance étranger.
- 15) Ce point met à jour les définitions de certains termes utilisés dans le règlement de 1992.
- 16) Ce point introduit plus ou moins par analogie au nouvel article 45-1 une obligation de mettre en place un véritable système de pharmacovigilance dans le chef du titulaire de la mise sur le marché d'un médicament.
- 17) Ce point fixe les modalités de la procédure de notification d'effets indésirables (suspectés) à laquelle tout titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché doit dorénavant se conformer.
- 18) Ce point détermine les modalités de la surveillance des études de sécurité postautorisation.
- 19) Ce point introduit dans le chef des professionnels de la santé qui peuvent prescrire ou délivrer des médicaments une obligation de déclarer tout effet indésirable suspecté dont ils prennent connaissance à la direction de la Santé. Pour les autres professionnels de la santé



et les patients cette obligation n'est qu'une simple faculté. A cette fin un système de déclaration en ligne est mis en place.

20) Ce point fixe les conditions dans lesquelles le Ministre de la Santé peut décider de suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que la procédure y relative.

21) /

Art. 2

Cet article modifie règlement grand-ducal 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 pour assurer une compatibilité avec les nouvelles obligations en matière de pharmacovigilance découlant de la directive 2010/84/UE et afin d'assurer une concordance avec la nouvelle mouture du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments.

Art. 3

/



Exposé des motifs :

Le présent texte tend à modifier le 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. Ces règlements transposent en partie la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive a été modifiée par la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Par conséquent, une modification des règlements précités s'avère nécessaire pour assurer une conformité du droit national avec les nouvelles dispositions communautaires en matière de pharmacovigilance.

Le principal changement introduit est un approfondissement et une harmonisation plus poussée des mesures de pharmacovigilance. Une telle harmonisation n'étant possible au niveau européen que moyennant la définition de procédures et modalités communes en la matière ; ce qui constitue d'ailleurs la finalité de la directive précitée et du présent texte.

Etant donné que celui-ci se borne quasi intégralement à recopier mot par mot les dispositions de la directive 2010/84/UE, et fait donc une application du principe « la directive et rien que la directive », il est renvoyé aux considérants de cette dernière en ce qui concerne les motivations à la base des modifications apportées au système de pharmacovigilance existant sous l'égide des anciens textes communautaires respectivement nationaux.