



AVANT-PROJET DE RÈGLEMENT GRAND-DUCAL

modifiant :

- 1) le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments ;
- 2) 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 et de la publicité des médicaments ;

Vu la loi modifiée du 6 janvier 1995 relative à la distribution en gros de médicaments ;

Vu la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés ;

Vu la directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne la pharmacovigilance ;

Vu l'avis du Collège médical ;

Vu l'avis de la Chambre de Commerce ;

Vu l'article 2, paragraphe 1^{er} de la loi modifiée 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 de Notre Ministre des Finances, 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°) Il est introduit à la suite du point 7 de l'article 1^{er} un point 7bis libellé comme suit :



« Une confirmation écrite attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits, conformément à l'article 11, paragraphe 1^{er}, alinéa 2 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. Cette confirmation écrite mentionne la date de l'audit et inclut une déclaration attestant que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication. »

2°) L'article 8-3, paragraphe 2, alinéa 1 est complété par le texte suivant :

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe le ministre des raisons d'une telle action. Le ministre transmet cette information à l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) 726/2004. »

3°) A la suite de l'article 8-3 il est ajouté un article 8-4 libellé comme suit :

« Art. 8-4. 1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier immédiatement au ministre de la Santé toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché indique en particulier si cette action est fondée sur l'un quelconque des motifs exposés à l'article 13 de la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché procède également à la notification au titre du paragraphe 1 du présent article dans les cas où l'action est engagée dans un pays tiers et est fondée sur l'un des motifs exposés à l'article 13 de la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments.

3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avertit en outre l'Agence lorsque l'action visée aux paragraphes 1 ou 2 du présent article est fondée sur l'un quelconque des motifs visés à l'article 13 de la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments. »

4°) L'article 10, paragraphe 1^{er} est complété par un point o) libellé comme suit :

« o) pour les médicaments autres que les médicaments radiopharmaceutiques visés à l'article 54 bis, paragraphe 1, les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public:

- de vérifier l'authenticité du médicament, et

- d'identifier les boîtes individuelles de médicaments,

ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction. »

5°) Sont introduits à la suite de l'article 10 des articles 10bis et 10ter libellés comme suit :



« Art.10bis. Les médicaments soumis à prescription sont dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o), à moins qu'ils ne figurent sur la liste à établir par la Commission européenne sur base de l'article 54bis, paragraphe 2, point b) de 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.

Les médicaments non soumis à prescription ne sont pas dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o), à moins qu'ils ne figurent, par dérogation, sur la liste établie par la Commission européenne sur base de l'article 54bis, paragraphe 2, point b) de 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, après qu'un risque de falsification a été identifié.

Le ministre de la Santé notifie à la Commission européenne les médicaments non soumis à prescription pour lesquels il estime qu'il existe un risque de falsification, conformément aux critères suivants :

- a) le prix et le volume des ventes du médicament;*
- b) le nombre et la fréquence des précédents cas de médicaments falsifiés enregistrés dans l'Union européenne et dans des pays tiers ainsi que l'évolution du nombre et de la fréquence de ces précédents;*
- c) les caractéristiques spécifiques des médicaments concernés;*
- d) la gravité des affections à traiter;*
- e) les autres risques potentiels pour la santé publique.*

Art. 10ter. 1. Les dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o), ne sont ni retirés ni recouverts, partiellement ou totalement, sauf dans le cas où les conditions ci-après sont remplies:

- a) le titulaire de l'autorisation de fabrication vérifie, avant de retirer ou de recouvrir partiellement ou totalement ces dispositifs de sécurité que le médicament concerné est authentique et qu'il n'a pas subi de manipulation illicite;*
- b) le titulaire de l'autorisation de fabrication respecte l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o) en remplaçant ces dispositifs de sécurité par des dispositifs de sécurité équivalents pour ce qui est de la possibilité de vérifier l'authenticité, d'identifier et d'apporter la preuve de manipulation illicite du médicament. Ce remplacement est effectué sans ouvrir le conditionnement primaire.*

Les dispositifs de sécurité sont considérés comme équivalents si:

- i) ils répondent aux exigences fixées dans les actes délégués adoptés par la Commission européenne vertu de l'article 54 bis, paragraphe 2 de 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; et*
- ii) ils permettent de vérifier l'authenticité et d'identifier les médicaments, avec la même efficacité, et d'apporter la preuve de manipulation illicite des médicaments;*



c) le remplacement des dispositifs de sécurité est effectué conformément aux bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments; et

d) le remplacement des dispositifs de sécurité est soumis au contrôle du ministre de la Santé.

2. Les titulaires d'une autorisation de fabrication, y compris ceux exerçant les activités visées au paragraphe 1 du présent article, sont considérés comme des producteurs et sont dès lors tenus responsables des préjudices causés dans les cas et les conditions prévus par la loi modifiée du 21 avril 1989 relative à la responsabilité civile du fait des produits défectueux. »

6°) L'article 45-8, paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant :

« 3. Sur base des inquiétudes résultant de l'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance, le ministre initie la procédure d'urgence prévue au présent article, en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'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 ou qu'il n'a pas demandé le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché;

e) estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications d'un médicament. Cette information expose l'action envisagée et les raisons qui la motivent.

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 107undecies et 107duodecies 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 États 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.

Le ministre engage la procédure prévue au présent article lorsqu'une action urgente est jugée nécessaire, dans chacun des cas visés au présent paragraphe. »

7°) A la suite de l'article 45-9 il est introduit un chapitre 5-2 libellé comme suit :

« Chapitre 5-2 Médicaments falsifiés



Art. 45-9bis. Définition.

Aux fins du présent chapitre, on entend par « médicament falsifié » tout médicament comportant une fausse présentation de:

- a) son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants;*
- b) sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché; ou*
- c) son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.*

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle.

Art. 45-9ter. Notification des médicaments soupçonnés de présenter un danger pour la santé

1. Le ministre de la Santé met en place un système qui vise à éviter que des médicaments soupçonnés de présenter un danger pour la santé ne soient délivrés au patient.

Ce système est rattaché administrativement à la direction de la Santé.

2. Le système visé au paragraphe 1^{er} couvre la réception et le traitement des notifications de médicaments soupçonnés d'être falsifiés et de défauts de qualité soupçonnés d'affecter des médicaments. Le système couvre également les rappels de médicaments effectués par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou les retraits de médicaments du marché, ordonnés par le ministre de la Santé auprès de tous les acteurs concernés de la chaîne d'approvisionnement, pendant et en dehors des heures de travail normales. Le système permet également les rappels des médicaments auprès des patients qui ont reçu ces médicaments, le cas échéant avec l'assistance de professionnels de la santé.

3. Le ministre de la Santé notifie à la Commission européenne les médicaments non soumis à prescription pour lesquels il estime qu'il existe un risque de falsification.

4. Si le médicament en question est soupçonné de présenter un risque grave pour la santé publique et que ce produit a été identifié en premier lieu au Luxembourg, le ministre de la Santé transmet sans délai une notification d'alerte rapide à tous les États membres et à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du Luxembourg. S'il apparaît que les médicaments en cause ont été délivrés aux patients, des communiqués publics sont diffusés d'urgence, dans un délai de vingt-quatre heures, de manière à procéder au rappel de ces médicaments auprès des patients. Ces communiqués contiennent des informations suffisantes sur le défaut de qualité ou la falsification soupçonnés et sur les risques encourus.

Art. 45-9quater. *La direction de la Santé communique aux organisations de patients et de consommateurs des informations publiques sur les actions entreprises dans le domaine de la prévention et de la répression pour lutter contre la falsification de médicaments. »*



Art. 2. - 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 est modifié comme suit :

1°) L'intitulé se lit comme suit :

« Règlement grand-ducal du 19 novembre 2004 relatif à la fabrication, la distribution et le courtage de médicaments »

2°) L'intitulé du chapitre II se lit comme suit :

« Chapitre II.- Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les substances actives, les médicaments et médicaments expérimentaux à usage humain »

3°) A la suite de l'alinéa 2 de l'article 1^{er} il est introduit un alinéa nouveau libellé comme suit :

« La Division de la Pharmacie et des Médicaments enregistre les informations prévues à l'alinéa 1 dans la banque de données visée à l'article 7-1, paragraphe 5. »

4°) L'article 2, point 10 est complété comme suit :

« Au sens du présent règlement on entend par « substance active » : toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical. »

5°) L'article 2 est complété par un point 12 libellé comme suit :

« de veiller, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union européenne, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o) du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments, aient été apposés sur l'emballage. »

6°) L'article 3 est complété par les points suivants :

« 5. d'informer immédiatement le ministre de la Santé et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de toute information indiquant que les médicaments couverts par son autorisation de fabrication sont falsifiés ou soupçonnés de l'être, que ces produits soient distribués via la chaîne d'approvisionnement légale ou par des moyens illégaux, y compris la vente illégale au moyen de services de la société de l'information;

6. de vérifier que les fabricants, les importateurs ou les distributeurs auprès de qui il obtient des substances actives sont enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils sont établis;

7. de vérifier l'authenticité et la qualité des substances actives et des excipients. Au sens du présent règlement on entend par « excipient » : tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage. »



7°) L'article 7-1, paragraphe 1^{er} est remplacé par le texte suivant :

« 1. La Division de la Pharmacie et des Médicaments s'assure, par des inspections répétées, et, si nécessaire, par des inspections inopinées, ainsi que, s'il y a lieu, en demandant à un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou à un laboratoire désigné à cet effet d'effectuer des analyses sur des échantillons ou en ayant recours à tout expert dûment qualifié, que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées.

Elle met également en place un système de surveillance prévoyant des inspections effectuées à une fréquence appropriée, en fonction du risque, dans les locaux des fabricants, des importateurs ou des distributeurs de substances actives établis sur son territoire, et un suivi effectif de ces inspections.

Les pharmaciens-inspecteurs de la Division de la Pharmacie et des Médicaments peuvent aussi procéder à des inspections inopinées dans les locaux des fabricants de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication de médicaments, des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, des fabricants ou importateurs d'excipients, ou des courtiers en médicaments, lorsqu'ils considèrent qu'il y a des raisons de penser que les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ne sont pas respectés. Ces inspections peuvent également avoir lieu à la demande expresse du fabricant lui-même, à la demande d'un autre Etat membre, de la Commission ou de l'Agence européenne des médicaments.

Sans préjudice des pouvoirs conférés par d'autres dispositions légales, les pharmaciens-inspecteurs sont habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements commerciaux ou de fabrication de médicaments ou de substances actives utilisées comme matières premières dans la fabrication des médicaments ainsi que des laboratoires chargés par le titulaire de l'autorisation de fabrication d'effectuer des contrôles;*
- b) prélever des échantillons notamment en vue d'analyses indépendantes par un laboratoire officiel pour le contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par le ministre ou l'autorité compétente d'un autre Etat membre;*
- c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet des inspections;*
- d) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent du système de pharmacovigilance 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. »*

8°) A la suite de l'article 7-1 sont introduits des articles 7-1bis et 7-1ter libellé comme suit :

« Art. 7-1bis. Notification de fabrication, d'importation ou de distribution de substances actives

1. Les importateurs, les fabricants et les distributeurs de substances actives qui sont établis au Luxembourg enregistrent leur activité auprès du ministre de la Santé.

2. Le formulaire d'enregistrement comprend les renseignements suivants:



- a) le nom, la raison sociale et l'adresse permanente;
- b) les substances actives à importer, fabriquer ou distribuer;
- c) les caractéristiques des locaux et des équipements techniques utilisés dans le cadre de leur activité.

3. Les personnes visées au paragraphe 1 transmettent le formulaire d'enregistrement au ministre de la Santé au moins soixante jours avant la date prévue pour le commencement de leur activité.

4. Le ministre de la Santé peut, sur la base d'une évaluation du risque, décider de procéder à une inspection. Si l'autorité compétente notifie au requérant, dans les soixante jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, qu'une inspection sera effectuée, le requérant ne peut pas commencer son activité avant que le ministre de la Santé ne lui ait notifié qu'il peut le faire. Si, dans les soixante jours suivant la réception du formulaire d'enregistrement, le ministre de la Santé n'a pas notifié au requérant qu'une inspection sera effectuée, le requérant peut commencer son activité.

5. Les personnes visées au paragraphe 1 communiquent annuellement au ministre de la Santé un inventaire des changements qui ont eu lieu concernant les renseignements fournis dans le formulaire d'enregistrement. Tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des substances actives fabriquées, importées ou distribuées doit être immédiatement notifié.

6. Les personnes visées au paragraphe 1 qui avaient commencé leur activité avant le 2 janvier 2013 transmettent le formulaire d'enregistrement au ministre de la Santé au plus tard le 2 mars 2013.

7. Le ministre de la Santé enregistre les renseignements donnés conformément au paragraphe 2 du présent article dans une banque de données de l'Union européenne, gérée par l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n°726/2004, au nom de l'Union.

Art.7-Iter. Médicaments qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union et qui présentent un risque de falsification

Les médicaments qui sont introduits dans l'Union européenne mais ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union ne sont pas mis en circulation s'il y a suffisamment d'éléments permettant de soupçonner une falsification de ces médicaments.

2. Les critères à prendre en considération et les vérifications à effectuer lors de l'évaluation de la falsification potentielle des médicaments qui sont introduits dans l'Union mais qui ne sont pas destinés à être mis sur le marché sont publiés par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne et applicables au Luxembourg. »

9°) L'article 11, paragraphe 1^{er} est remplacé comme suit :



« Le fabricant s'assure que les opérations de fabrication sont réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication.

Le fabricant utilise seulement des substances actives fabriquées conformément aux principes de bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives. À cette fin, le fabricant vérifie que le fabricant et les distributeurs des substances actives respectent les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en réalisant des audits sur les sites de fabrication et de distribution du fabricant et des distributeurs des substances actives. Le fabricant procède à cette vérification soit par lui-même soit, sans préjudice des responsabilités qui lui incombent en vertu du présent règlement, par l'intermédiaire d'une entité agissant en son nom, par contrat.

Le fabricant veille à ce que les excipients soient appropriés pour une utilisation dans des médicaments en déterminant quelles sont les bonnes pratiques de fabrication appropriées. Cette détermination est effectuée sur la base d'une évaluation formalisée du risque, conformément aux lignes directrices de la Commission européenne applicables en la matière. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité appropriés, ainsi que de la source et de l'utilisation prévue des excipients, et de précédents cas de défauts de qualité. Le titulaire de l'autorisation de fabrication veille à ce que les bonnes pratiques de fabrication appropriées ainsi déterminées soient appliquées. Le titulaire de l'autorisation de fabrication documente les mesures prises en vertu du présent alinéa.

Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de distribution pour les substances actives et les lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients visées à l'alinéa 1 sont publiés par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne et applicables au Luxembourg.

Les dispositions prévues aux alinéas 1 à 4 s'appliquent également aux médicaments destinés uniquement à l'exportation. »

10°) A la suite de l'article 22 il est introduit un chapitre IIbis libellé comme suit :

« Chapitre IIbis.- Distribution en gros et courtage de médicaments

Art. 22bis. (1) *Tout distributeur autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un médicament d'un autre Etat membre de l'Union européenne notifie son intention d'importer ce médicament au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.*

(2) *Pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation en vertu du règlement (CE) no 726/2004, le distributeur adresse la notification prévue au paragraphe 1^{er} du présent article au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'Agence européenne des médicaments instituée par le même règlement CE.*

Art. 22ter. *La direction de la Santé enregistre les informations relatives aux autorisations d'exercer l'activité de grossiste en médicaments dans une banque de données de l'Union européenne, gérée par l'Agence européenne des médicaments instituée par le règlement (CE) n°726/2004, au nom de l'Union.*



Art. 22quater. Le titulaire d'une autorisation de distribution conserve une documentation soit sous forme de factures d'achat-ventes ou sous forme informatisée, soit sous toute autre forme, comportant pour toute transaction d'entrée, de sortie ou de courtage de médicaments au moins les renseignements suivants:

- la date,
- la dénomination du médicament,
- la quantité reçue, fournie ou ayant fait l'objet d'un courtage,
- le nom et l'adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas,
- le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o) du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments.

Art. 22quinquies. (1) Le titulaire d'une autorisation de distribution est tenu :

- a) de vérifier que les médicaments reçus n'ont pas été falsifiés en contrôlant les dispositifs de sécurité sur l'emballage extérieur, conformément aux exigences établies dans les principes et lignes directrices concernant les dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o) du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments qui sont publiés par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne.
- b) de maintenir un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne ses activités.
- c) d'informer immédiatement le ministre de la Santé et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'il reçoit ou qui lui sont proposés et qu'il identifie comme étant falsifiés ou qu'il soupçonne d'être falsifiés.

Art. 22sexies. 1. Les substances actives ne peuvent être importées que si les conditions suivantes sont remplies:

- a) les substances actives ont été fabriquées conformément à des normes de bonnes pratiques de fabrication visées à l'article 11, paragraphe 1^{er} au moins équivalentes à celles visées à l'article 11, paragraphe 1^{er}; et
- b) les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur attestant que:
 - i) les normes de bonnes pratiques de fabrication applicables à l'établissement qui fabrique la substance active exportée sont au moins équivalentes à celles visées à l'article 11, paragraphe 1^{er};
 - ii) l'établissement de fabrication concerné fait l'objet de contrôles réguliers, stricts et transparents et de mesures efficaces d'exécution des bonnes pratiques de fabrication, y compris d'inspections répétées et inopinées, garantissant une protection de la santé publique au moins équivalente à celle assurée par l'Union européenne; et



iii) dans le cas où une non-conformité serait constatée, les informations relatives à cette constatation seront immédiatement communiquées à l'Union européenne par le pays tiers exportateur.

Cette confirmation écrite s'entend sans préjudice des obligations visées à l'article 11, paragraphe 1^{er}.

2. L'exigence visée au paragraphe 1, point b), du présent article ne s'applique pas si le pays exportateur figure dans la liste visée à l'article 111 ter de 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.

3. À titre exceptionnel et en cas de nécessité afin d'assurer la disponibilité des médicaments, lorsqu'un établissement de fabrication d'une substance active destinée à l'exportation a été inspecté la direction de la Santé et s'est révélé conforme aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication visés à l'article 11, paragraphe 1^{er}, l'exigence énoncée au paragraphe 2, point b), du présent article peut être levée par un État membre pour une période ne dépassant pas la validité du certificat de bonnes pratiques de fabrication. En cas d'usage de cette possibilité de dérogation, le ministre de la Santé le notifie à la Commission européenne.

Art. 22septies. Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un autre grossiste, le titulaire de l'autorisation de distribution en gros doit vérifier que le grossiste qui a fourni le médicament respecte les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de distribution. Cela implique de vérifier qu'il détient une autorisation de distribution en gros.

Lorsque le médicament est obtenu auprès du fabricant ou de l'importateur, le titulaire de l'autorisation de distribution en gros doit vérifier que le fabricant ou l'importateur détient une autorisation de fabrication.

Lorsqu'un médicament est obtenu par courtage, le titulaire de l'autorisation de distribution en gros doit vérifier que le courtier impliqué satisfait aux exigences fixées par le présent règlement.

Art. 22octies. Pour toute fourniture de médicaments à un pharmacien, le titulaire d'une autorisation de distribution en gros doit joindre tout document permettant de connaître:

- la date,*
- le nom et la forme pharmaceutique du médicament,*
- la quantité fournie,*
- le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire ;*
- le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant des dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o) du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments.*

Art. 22nonies. Les exigences de l'article 22octies s'appliquent à la fourniture de médicaments à des personnes de pays tiers autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

Art. 22decies. (1) Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments veillent à ce que les médicaments objets du courtage soient couverts par une autorisation de mise sur le



marché accordée en vertu du règlement (CE) no 726/2004 ou par le ministre de la Santé. Au sens du présent règlement on entend par « courtage de médicaments » : toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale.

Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments ont une adresse permanente et des coordonnées dans l'Union européenne afin de permettre aux autorités compétentes de les identifier et de les situer avec exactitude, de communiquer avec elles et de surveiller leurs activités.

(2) Seules les personnes enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'État membre où est située l'adresse permanente visée au paragraphe 1^{er} peuvent exercer des activités de courtage de médicaments.

(3) Pour être enregistré au Luxembourg, les personnes intéressées soumettent au ministre de la Santé, leur nom et leur raison sociale ainsi que leur adresse permanente. Elles communiquent sans retard injustifié au ministre de la Santé toute modification de ces informations.

(4) Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments qui avaient commencé leurs activités avant le 2 janvier 2013 s'enregistrent auprès du ministre de la Santé au plus tard le 2 mars 2013.

(5) Le ministre de la Santé consigne les informations visées au paragraphe 3 dans un registre accessible au public.

(6) Sont applicables au Luxembourg, les lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution publiées par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne comprenant des dispositions spécifiques relatives au courtage.

(7) Le présent article s'entend sans préjudice de l'article 7-1.

Art. 22undecies. Les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments sont tenues :

a) de posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par le ministre de la Santé ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament;

b) conserver une documentation soit sous forme de factures d'achats-ventes ou sous forme informatisée, soit sous toute autre forme, comportant pour toute transaction de courtage de médicaments au moins les renseignements suivants:

- la date,*
- la dénomination du médicament,*
- la quantité reçue, fournie ou ayant fait l'objet d'un courtage,*



- le nom et l'adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas,
 - le numéro de lot des médicaments, au moins pour les médicaments portant les dispositifs de sécurité visés à l'article 10, paragraphe 1^{er}, point o);
- c) tenir la documentation visée au point b) à la disposition des pharmaciens-inspecteurs une période de cinq ans;
- d) se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution prévues à l'article 22decies, paragraphe 6.
- e) maintenir un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités;
- f) informer immédiatement le ministre de la Santé et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'ils reçoivent ou qui leur sont proposés et qu'ils identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés.

Art. 22duodecies. Si une personne exerçant des activités de courtage de médicaments ne se conforme pas aux exigences énoncées à l'article 22decies, le ministre de la Santé peut décider de la rayer du registre visé au paragraphe 3. Le ministre de la Santé en informe ladite personne. »

Art. 3 – Notre Ministre de la Santé et Notre Ministre des Finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.



AVANT-PROJET DE RÈGLEMENT GRAND-DUCAL

modifiant :

- 1) le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments ;
- 2) 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.

Commentaire des articles

Article 1^{er}

Point 1^o :

L'article 1^{er} du règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments (ci-après « le règlement de 1992 ») prévoit une série de renseignements et de documents à joindre à la demande d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Afin de rendre cette disposition conforme à l'article 8, paragraphe 3, point *h*bis) de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (ci-après « la directive 2001/83/CE »), le projet de règlement grand-ducal ajoute un document supplémentaire à fournir par le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à savoir une confirmation écrite attestant que le fabricant du médicament a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté certains principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévus par 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.

Point 2^o :

Conformément à l'article 23*bis*, alinéa 2 de la directive 2001/83/CE, le projet de règlement grand-ducal introduit à l'article 8-3 du règlement de 1992 l'obligation dans le chef du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'informer l'autorité compétente, en l'occurrence le ministre de la Santé, des raisons d'un retrait du médicament autorisé du marché luxembourgeois. Ces informations sont transmises ensuite par le ministre à l'Agence européenne des médicaments.

¹ Article 1er, point 3) de la directive 2011/62/UE modifiant la directive 2001/83/CE



Point 3° :

Un nouvel article 8-4 est ajouté à la suite de l'article 8-3 du règlement de 1992 pour tenir compte des modifications apportées à l'article 123 de la directive 2001/83/CE². Dorénavant le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est tenu de notifier au ministre de la Santé toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer le médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action.

Points 4° et 5° :

L'article 10 du règlement de 1992 énumère les mentions qui doivent figurer sur l'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire de tout médicament. Conformément à l'article 54 de la directive 2001/83/CE, une nouvelle mention obligatoire est ajoutée à cette énumération, à savoir les dispositifs de sécurité permettant aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de vérifier l'authenticité du médicament et d'identifier les boîtes individuelles de médicaments, ainsi qu'un dispositif permettant de vérifier si l'emballage extérieur a fait l'objet d'une effraction. Des articles 10*bis* et 10*ter* sont introduits à la suite de l'article 10 du règlement de 1992 afin de fixer le régime de ces dispositifs de sécurité³.

Point 6° :

Ce point modifie l'article 45-8 du règlement de 1992 en ce qu'il précise que c'est sur base des inquiétudes des données issues des activités de pharmacovigilance que le ministre initie la procédure d'urgence dans les conditions prévues par la même disposition⁴.

Point 7° :

Issue de l'article 1^{er}, point 33 de la directive 2001/83/CE⁵, la définition des médicaments falsifiés est reprise par le point 7 du projet de règlement grand-ducal, visant à insérer dans le règlement de 1992 un article 45-9*bis*.

L'article 45-9*ter*⁶ prévoit la mise en place par le ministre de la Santé d'un système permettant de recueillir les notifications de médicaments soupçonnés d'être falsifiés et les défauts de qualité soupçonnés d'affecter des médicaments. Il précise également les mesures à prendre par le ministre de la Santé en présence d'un médicament présentant un risque de falsification ou de défaut de qualité.

² Article 1^{er} point 12) de la directive 2012/26/UE modifiant la directive 2001/83/CE

³ V. article 54*bis* de la directive 2001/83/CE (point 12 de la directive 2011/62/UE)

⁴ V. article 107*decies* de la directive 2001/83/CE (point 7 de la directive 2012/26/UE)

⁵ V. article 1^{er}, point 1 de la directive 2011/62/UE

⁶ V. article 117*bis* de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 24 de la directive 2011/62/UE)



L'article 45-9^{quater}⁷ dispose que la direction de la Santé informe les organisations de patients et de consommateurs sur les actions entreprises dans le domaine de la prévention et de la répression pour lutter contre la falsification de médicaments.

Article 2 :

Points 1° et 2° :

Les points 1° et 2° visent à modifier l'intitulé 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 (ci-après « le règlement de 2004 ») respectivement de celui de son chapitre II afin d'y tenir compte des nouvelles notions de courtage et substance active introduites par la directive 2001/83/CE.

Point 3° :

L'article 1^{er} du règlement de 2004 est complété par un alinéa nouveau qui prévoit que la Division de la Pharmacie et des Médicaments enregistre les informations contenues dans la demande d'autorisation de fabrication dans une banque de données tenue par l'Agence européenne des médicaments⁸.

Point 4° :

La définition de la notion de « substance active »⁹ est introduite à l'article 2, point 10 du règlement de 2004.

Point 5° :

Les obligations du pharmacien responsable visées à l'article 2 du règlement de 2004 sont complétées par celle de vérifier si les dispositifs de sécurité sont apposés sur les emballages de médicaments conformément au point 4° de l'article 1^{er} du projet de règlement grand-ducal¹⁰.

Point 6° :

Les obligations du détenteur d'une autorisation de fabrication de médicaments visées à l'article 3 du règlement de 2004 sont complétées par exigences d'informations à la charge du détenteur d'autorisation en présence de médicaments soupçonnés d'être falsifiés. De même, le détenteur d'autorisation doit vérifier si les fabricants, les importateurs ou les distributeurs auprès de qui il obtient des substances actives sont enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel ils sont établis et procéder au contrôle de l'authenticité et de la qualité des substances actives et des excipients¹¹.

⁷ V. article 118^{ter} de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 25 de la directive 2011/62/UE)

⁸ Article 40, paragraphe 4 de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 4) de la directive 2011/62/UE)

⁹ Article 1^{er}, point 3^{bis} de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 5) de la directive 2011/62/UE)

¹⁰ Article 51, paragraphe 1^{er}, alinéa 2 de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 9 de la directive 2011/62/UE)

¹¹ Article 46, points g) à f) de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 9 de la directive 2011/62/UE)



Point 7° :

L'article 7-1 du règlement de 2004 est modifié afin de permettre aux pharmaciens-inspecteurs de procéder également à des inspections inopinées dans les locaux des fabricants ou importateurs d'excipients et des courtiers en médicaments¹².

Point 8° :

Le projet de règlement grand-ducal prévoit d'introduire à la suite de l'article 7-1 du règlement de 2004 des articles 7-1*bis* et 7-1*ter* qui ont pour objet l'introduction d'une obligation de notification à charge des importateurs, des fabricants et des distributeurs de substances actives respectivement la réglementation des médicaments qui sont introduits dans l'Union européenne mais ne sont pas destinés à être mis sur le marché de l'Union et qui présentent suffisamment d'éléments permettant de soupçonner une falsification de ces médicaments¹³.

Point 9° :

Ce point prévoit de modifier l'article 11, paragraphe 1^{er} du règlement de 2004 afin d'obliger le fabricant de médicaments prévus à n'utiliser que des substances actives et des excipients qui sont fabriqués conformément aux principes de bonnes pratiques de fabrication¹⁴.

Point 10° :

A la suite de l'article 22 du règlement de 2004, le projet de règlement grand-ducal vise à introduire un chapitre II*bis* relatif à la distribution en gros et le courtage de médicaments.

Ce nouveau chapitre introduit notamment un certain nombre d'obligations à charge du titulaire d'une autorisation de distribution en gros de médicaments¹⁵ en ce qui concerne la documentation à conserver relative aux transactions effectuées, la qualité et la sécurité des médicaments, l'importation de substances actives, l'approvisionnement auprès d'un autre grossiste et la fourniture de médicaments aux pharmaciens¹⁶.

Les obligations des personnes exerçant des activités de courtage sont détaillées aux articles 22*decies* à 22*duodecies*¹⁷.

24.1.2013

¹² Article 111, paragraphe 1*ter* de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 21, a) de la directive 2011/62/UE)

¹³ Articles 52*bis* et 52*ter* de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 10 de la directive 2011/62/UE)

¹⁴ Article 46, point f de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 5 de la directive 2011/62/UE)

¹⁵ Articles 22*bis* à 22*nonies*

¹⁶ Article 80 de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 17 de la directive 2011/62/UE)

¹⁷ Article 85*ter* de la directive 2001/83/CE (article 1^{er}, point 19 de la directive 2011/62/UE)



avant-projet de règlement grand-ducal

modifiant :

- 1) le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments ;**
- 2) 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.**

Exposé des motifs

Le présent texte tend à modifier le règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments ainsi que 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. La directive 2001/83/CE vient d'être modifiée par les directives 2011/62/UE et 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés respectivement en ce qui concerne la pharmacovigilance. Par conséquent, une modification des règlements grand-ducaux précités s'avère nécessaire pour assurer une conformité du droit national avec les nouvelles dispositions communautaires en matière de médicaments à usage humain.

La principale nouveauté introduite par la directive 2011/62/UE est un dispositif de règles destinées à lutter contre la falsification de médicaments. A ce titre, les Etats membres sont notamment tenus de mettre en place un système qui vise à éviter que des médicaments soupçonnés de présenter un danger pour la santé ne soient délivrés au patient. Ce système doit



couvrir la réception et le traitement des notifications de médicaments soupçonnés d'être falsifiés et de défauts de qualité soupçonnés d'affecter des médicaments. Il est destiné à couvrir également les rappels de médicaments effectués par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou les retraits de médicaments du marché, ordonnés par les autorités compétentes nationales. Afin d'éviter que des substances actives falsifiées entrent dans la chaîne de production de médicaments, les exigences de vérification applicables aux fabricants et aux distributeurs de médicaments sont renforcées. Pour permettre aux grossistes et aux pharmaciens de vérifier l'authenticité d'un médicament et d'identifier les boîtes individuelles de médicaments, des dispositifs de sécurité harmonisés au niveau de l'Union européenne sont prévus par la directive.

Afin de garantir la sécurité et la qualité des médicaments, tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement doivent être soumis à réglementation. Ainsi, la directive 2011/62/UE comprend un ensemble de règles qui encadrent les activités de courtage en matière de médicaments.

Pour lutter contre une distribution au public de médicaments falsifiés via internet, la directive 2011/62/UE prévoit des conditions spécifiques applicables en matière de vente à distance de médicaments au public. Ces règles ne sont pas reprises dans le cadre du présent projet de règlement grand-ducal, étant donné que l'introduction de la possibilité de vendre des médicaments via internet dérogerait contre l'article 3 de la loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments. Il convient de préciser qu'il est prévu de modifier prochainement la loi en question afin de permettre la vente à distance de médicaments au public.

La directive 2012/26/UE quant à elle vise notamment à renforcer les actuelles procédures d'évaluation des données issues des activités de pharmacovigilance afin de garantir davantage la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments autorisés. Ainsi, sur base des inquiétudes résultant de ces données, le ministre de la santé est tenu, sous certaines conditions, d'initier la procédure d'urgence de l'Union prévue par ladite directive. Le cas échéant, le ministre doit informer un groupe de coordination européen des nouvelles contre-indications, réductions de la dose recommandée ou les restrictions à des indications de médicaments autorisés.

Le projet de règlement grand-ducal se tient strictement à la seule transposition des règles introduites par les directives précitées et fait donc une application du principe « la directive et rien que la directive ».