

Objet : Projet de loi n°7383 modifiant :

- 1. la loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments ;**
- 2. la loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments ;**
- 3. la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments ;**
- 4. la loi du 6 janvier 1995 relative à la distribution en gros des médicaments. (5239CCL)**

Auto-saisine

AVIS DE LA CHAMBRE DE COMMERCE

Le projet de loi sous analyse (ci-après le « Projet ») est articulé autour de 3 articles principaux qui ont pour objet chacun de modifier une loi concernant les médicaments à usage humain.

L'article 1^{er} du Projet vise à insérer dans la **loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments** les dispositions européennes relatives à la fabrication et à l'importation de substances actives en provenance de pays tiers¹.

L'article 2 du Projet tend à modifier la **loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments** en vertu de laquelle les médicaments ne peuvent, en principe, être délivrés que dans les pharmacies². Le Projet envisage d'introduire plusieurs modifications, au nombre desquelles figurent notamment : (i) un nouvel article *3quindecies* permettant la délivrance de médicaments au public par les personnes disposant d'une autorisation de distribution en gros de médicaments, (ii) la possibilité pour certaines structures, notamment les hôpitaux, les établissements hébergeant des personnes âgées, ou le Corps grand-ducal d'incendie et de secours, de mettre en place un dépôt de médicaments, ou encore (iii) la possibilité pour les médecins et les dentistes de détenir une trousse d'urgence destinée à répondre aux besoins de leurs patients.

L'article 3 du Projet vise quant à lui à compléter la **loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments** (ci-après la « Loi modifiée du 11 avril 1983 ») en y insérant plusieurs dispositions relatives à la prescription « *off label* »³ de médicaments (prescription occasionnelle ou dans le cadre d'un programme médical d'urgence), à la prescription de médicaments dans le cadre d'un usage

¹ En vertu de l'article *3bis* 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 (repris dans le nouvel article 1^{er}, point 7° de la loi concernant la fabrication et l'importation des médicaments), une substance active est « *toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui [...] 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.* »

² Article 3 de la loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments. Par dérogation à ce principe, la vente par internet de médicaments non soumis à prescription (article *3bis*), ainsi que la délivrance de médicaments dans les établissements hébergeant des personnes âgées (article 3), sont également autorisées pour les pharmaciens exploitant une officine, sous certaines conditions.

³ La prescription d'un médicament *off label* correspond à la prescription d'un « *médicament qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché [...] mais dont l'utilisation pour une indication ou une application spécifique ne figure pas dans la notice du médicament.* » (article 3, 1°, point 6 du Projet).

compassionnel⁴ (prescription occasionnelle ou dans le cadre d'un programme médical d'usage compassionnel), ou encore en cas d'urgence sanitaire.

Considérations générales

De manière générale, la Chambre de Commerce soutient les différentes évolutions envisagées dans le Projet.

Etant donné l'importance des dispositions visant à insérer de nouvelles procédures de prescription de médicaments dérogeant au principe général d'autorisation préalable de mise sur le marché des médicaments, **la Chambre de Commerce concentrera exclusivement ses commentaires sur l'article 3 du Projet qui tend à modifier la Loi modifiée du 11 avril 1983.**

A cet égard, la Chambre de Commerce souhaite tout d'abord exprimer sa crainte de voir les délais de mise à disposition de médicaments non encore disponibles sur le marché luxembourgeois s'allonger en cas d'application des différents dispositifs et programmes tels que prévus dans le Projet. Cette crainte est fondée sur le fait que le Projet ne prévoit aucun délai contraignant pour les différentes étapes de mise en place des dispositifs envisagés⁵, et elle est renforcée par le constat de la multiplication des étapes⁶ nécessaires à l'obtention de chaque autorisation de prescription d'un médicament de manière occasionnelle ou sous forme de programme⁷.

La Chambre de Commerce constate également que, dans une certaine mesure, le Projet pourrait intégrer des éléments de simplification administrative, notamment en ce qui concerne les autorisations ministérielles relatives à la mise en place d'un programme médical d'urgence (nouvel article 5*bis*) et à un programme d'usage compassionnel (nouvel article 5*quater*). Le Projet prévoit que ces autorisations seront soumises à l'avis préalable du Comité national d'éthique de la recherche et du Directeur de la santé.

Etant donné qu'une procédure similaire peut déjà avoir été approuvée dans d'autres États membres de l'Union européenne ou dans le pays d'origine du médicament en question, la Chambre de Commerce s'interroge quant au fait de savoir s'il ne serait pas envisageable d'instaurer un mécanisme de reconnaissance mutuelle dans les cas où une procédure similaire aurait déjà été approuvée dans un autre pays européen. Cela permettrait à la fois de diminuer les charges administratives liées aux procédures prévues à l'article 3 du Projet, et d'éviter le risque d'allongement des délais nécessaires à la prescription de ces médicaments au Luxembourg⁸. Dans l'hypothèse où une procédure similaire a déjà été approuvée dans un autre État membre, il serait en tout cas possible de limiter les avis nécessaires à l'obtention

⁴ Un médicament à usage compassionnel est un « médicament qui ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché [...], pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché ou un essai clinique peut être en cours, afin d'aller à la rencontre des besoins médicaux au profit d'un patient souffrant d'une maladie chronique d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant un danger pour la vie, et qui ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection » (article 3, 1°, point 10) du Projet).

⁵ A titre d'exemple, aucun délai n'est imposé au ministre concernant les différentes autorisations de prescription de médicaments prévues à l'article 3 du Projet (nouveaux articles 5 et suivants de la Loi modifiée du 11 avril 1983).

⁶ Ces étapes vont de la procédure d'autorisation, soumise à l'obtention de différents avis, à l'obtention du consentement écrit de chaque patient.

⁷ Par opposition au principe général d'autorisation préalable de mise sur le marché des médicaments, des autorisations spécifiques restent requises.

⁸ En matière de fixation des prix des médicaments, le règlement grand-ducal modifié du 1^{er} décembre 2011 déterminant les critères, les conditions et la procédure relative à la fixation des prix des médicaments à usage humain prévoit déjà la reconnaissance de décisions prises dans le pays de provenance.

de l'autorisation ministérielle à l'avis du Directeur de la santé qui pourrait tenir compte des avis déjà émis par les autorités compétentes des pays concernés.

Pour les médicaments faisant déjà l'objet d'un programme médical spécifique en Belgique, la Chambre de Commerce note que la reconnaissance de la valeur des avis émis par les autorités compétentes belges serait justifiée en application de la Convention bilatérale de coopération en matière de médicaments et de produits de santé⁹ étant donné que cette Convention vise notamment l'échange d'expertise, de ressources et d'informations dans le domaine de la santé¹⁰.

En ce qui concerne ensuite les règlements grand-ducaux prévus par le Projet, la Chambre de Commerce regrette que les projets correspondants ne soient pas joints au projet de loi sous analyse, ce qui lui aurait permis de se prononcer sur le système mis en place dans son ensemble.

Comme elle aura l'occasion de le développer dans le commentaire des articles ci-après, la Chambre de Commerce pointe un **risque d'insécurité juridique pour les opérateurs du système engendré par le fait que les différents dispositifs envisagés à l'article 3 du Projet**, au nombre desquels figurent notamment le programme médical d'urgence et le programme d'usage compassionnel (nouveaux articles *5bis* et suivants de la Loi modifiée du 11 avril 1983), **ne fassent pas l'objet de dispositions suffisamment précises**¹¹.

Commentaire des articles

La Chambre de Commerce se limitera ici, comme annoncé, au commentaire de l'article 3 du Projet qui vise à introduire dans la Loi modifiée du 11 avril 1983 plusieurs dispositions relatives : (I.) à la prescription « *off label* » de médicaments (prescription occasionnelle ou dans le cadre d'un programme médical d'urgence) ; (II.) à la prescription de médicaments dans le cadre d'un usage compassionnel (prescription occasionnelle ou dans le cadre d'un programme médical d'usage compassionnel) ; ou encore (III.) en cas d'urgence sanitaire.

⁹ Cf loi du 21 août 2018 portant approbation de la Convention de coopération entre le Grand-Duché de Luxembourg et le Royaume de Belgique en matière de médicaments et de produits de santé, fait à Luxembourg, le 17 janvier 2018.

¹⁰ Article 1^{er}, paragraphe 2, point 6 de la Convention du 17 janvier 2018, précitée.

¹¹ Bien que les auteurs mentionnent expressément l'arrêté royal modifié du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire dans leur commentaire du Projet, la Chambre de Commerce constate que le Projet manque de précision alors que les dispositions belges sont particulièrement complètes.

I. Prescription de médicaments *off label*

Article 3, 1° du Projet – définitions

La Chambre de Commerce constate une certaine imprécision dans les définitions insérées à l'article 1^{er} de la Loi modifiée du 11 avril 1983 en ce qui concerne les notions de « médicament "*off label*" » et de « programme médical d'urgence ».

Tout d'abord, la Chambre de Commerce suggère d'intituler le nouveau point 6 de l'article 1^{er} de la Loi modifiée du 11 avril 1983 comme suit : « **Médicament Prescription "*off label*" d'un médicament : [...] » ». En effet, ce n'est pas le médicament lui-même, mais sa prescription, qui est « *off label* », c'est-à-dire qui ne correspond pas à l'usage pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été accordée.**

Ensuite, étant donné que toute mise à disposition d'un médicament *off label* ne se fait pas dans le cadre d'un programme médical d'urgence¹², la Chambre de Commerce suggère de compléter comme suit : « *programme médical d'urgence* : **programme de** mise à disposition d'un médicament "*off label*" [...] ».

Article 3, 2° du Projet – nouvel article 5 de la Loi modifiée du 11 avril 1983

Par dérogation à l'obligation d'autorisation préalable de mise sur le marché de tout médicament délivré au Luxembourg¹³, l'article sous analyse – entièrement reformulé par rapport à l'article 5 actuellement en vigueur – prévoit la procédure de prescription occasionnelle et nominative d'un médicament *off label*.

Pour des raisons de sécurité juridique, la Chambre de Commerce invite les auteurs à préciser et à compléter la procédure d'autorisation prévue à l'article sous analyse, en indiquant notamment : (i) l'identité du demandeur d'autorisation, (ii) les délais dans lesquels l'avis du Directeur de la Santé et la décision du ministre doivent être rendus, (iii) les éventuelles taxes applicables.

Article 3, 3° du Projet – nouvel article 5bis de la Loi modifiée du 11 avril 1983

Le projet d'article sous analyse vise à édicter les règles de mise en œuvre du programme médical d'urgence défini au nouvel article 1^{er}, point 7) de la Loi modifiée du 11 avril 1983.

Tout d'abord, la Chambre de Commerce constate que le paragraphe 1^{er} de l'article sous analyse doit être modifié comme suit : « [...] est autorisé par le ministre ayant la santé dans ses attributions [...] la mise en place d'un programme médical d'urgence lorsque le médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché¹⁴ [...] mais dont l'utilisation pour une indication ou une application spécifique ne figure pas dans la notice du médicament ».

Quant au fond, la Chambre de Commerce constate que les dispositions du Projet relatives aux modalités de fonctionnement et de mise en place d'un programme médical d'urgence laissent entrevoir des lacunes importantes. Etant donné que ce dispositif est directement inspiré du l'arrêté royal belge du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire¹⁵, la Chambre de Commerce invite les auteurs à compléter le

¹² Cf nouveaux articles 5 et 5bis de de la Loi modifiée du 11 avril 1983 (article 3, 2° et 3° du Projet).

¹³ Article 3 de la Loi modifiée du 11 avril 1983

¹⁴ Souligné par la Chambre de Commerce

¹⁵ Article 108 de l'arrêté royal modifié du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire

Projet en s'inspirant de ce texte afin d'assurer la sécurité juridique des patients et des différents opérateurs impliqués. Les points suivants devraient notamment être impérativement abordés :

- **la désignation du demandeur à l'initiative du programme médical d'urgence** : en l'absence de disposition à ce sujet, la Chambre de Commerce suggère d'ouvrir cette possibilité au ministre en charge de la santé et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament¹⁶ ;

- **la procédure d'inclusion des patients dans le programme médical d'urgence** : la Chambre de Commerce constate que l'article sous analyse fait peser l'entière responsabilité du programme médical d'urgence sur le « médecin en charge du programme », sans doter celui-ci des prérogatives nécessaires pour s'assurer de la bonne exécution du programme lui-même. La Chambre de Commerce invite les auteurs à prévoir que **« chaque patient est inclus dans le programme médical sur demande écrite d'un médecin adressée au médecin responsable du programme »**¹⁷.

En l'état actuel du Projet d'article sous analyse, étant donné l'absence totale de lien entre le médecin en charge du programme et le patient, il serait nécessaire d'opérer les modifications suivantes du Projet :

« Art.5bis. [...] Cette autorisation peut être accordée sous conditions que :

- iii. *les patients ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisé pour le traitement de cette affection ;*
- iv. *le médecin-**prescripteur en charge du programme médical d'urgence** a informé de manière explicite les patients qu'il s'agit de la prescription d'un médicament ayant une autorisation de mise sur le marché mais utilisé pour une indication ou une application non prévue dans la notice du médicament ;*
[...]
- xi. *le médecin-**prescripteur responsable** dispose d'une assurance en responsabilité civile pour les dommages éventuels dont le patient serait victime. [...]. »*

En l'absence de précisions à cet égard, la Chambre de Commerce s'interroge également quant à l'éventualité que le médecin responsable du programme médical d'urgence soit établi en dehors du territoire national (article 5bis, paragraphe 2, point x.).

II. Prescription de médicaments dans le cadre d'un usage compassionnel

Les nouveaux articles 5ter et 5quater visent à encadrer la prescription, pour des raisons compassionnelles, de médicaments ne faisant pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Tout comme pour la prescription de médicaments *off label*, le Projet prévoit à la fois la prescription de ce type de médicament de manière occasionnelle et nominative (nouvel article 5ter), ou par le biais d'un programme médical d'usage compassionnel (nouvel article 5quater).

¹⁶ Article 108, paragraphe 1^{er} de l'arrêté royal modifié du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire

¹⁷ Voir dans ce sens la formulation de l'article 109, paragraphe 1^{er} de l'arrêté royal modifié du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

Article 3, 4° du Projet – nouvel article 5ter de la Loi modifiée du 11 avril 1983

Le nouvel article 5ter de la Loi modifiée du 11 avril 1983 vise à insérer dans la loi la possibilité, pour des raisons compassionnelles, de prescrire de manière occasionnelle et nominative, sur base d'une autorisation temporaire d'utilisation un médicament, ne faisant pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

La Chambre de Commerce constate cependant que, malgré une formulation de l'article 5ter dans ce sens¹⁸, aucune des modalités mentionnées ne semble permettre la prescription occasionnelle et nominative de médicaments à un patient en dehors de tout programme d'usage compassionnel.

Si ce projet d'article devait être maintenu en l'état, la Chambre de Commerce suggère que les occurrences du terme « *médecin en charge du programme* » soient remplacées par le terme « *médecin prescripteur* ».

En l'absence de précision à ce sujet, la Chambre de Commerce invite les auteurs à préciser quelle entité est en charge de la notification de la mise à disposition du médicament visé à l'agence européenne des médicaments prévue au point ii. du projet d'article.

Article 3, 5° du Projet – nouvel article 5quater de la Loi modifiée du 11 avril 1983

L'article sous analyse prévoit la possibilité de mettre en place un programme d'usage compassionnel.

Comme elle l'a déjà fait en ce qui concerne l'article 3, 3° du Projet relatif à la mise en place de programmes médicaux d'urgence, la Chambre de Commerce invite les auteurs à préciser les modalités de mise en œuvre et de fonctionnement du programme d'usage compassionnel. La Chambre de Commerce se rapporte à ses commentaires relatifs au programme médical d'urgence formulés précédemment.

La Chambre de Commerce suggère également d'ouvrir la possibilité de demande d'un tel programme à l'opérateur qui a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné ou qui effectue des essais cliniques.

III. Urgence sanitaire

L'article 3, 6° du Projet, qui a pour objet de créer un nouvel article 5quinquies dans la Loi modifiée du 11 avril 1983, vise à introduire la possibilité de dispenser, en cas d'urgence sanitaire, un médicament qui ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché.

La Chambre de Commerce s'étonne qu'aucune procédure précise ne soit prévue par le Projet à cet égard et elle suggère que les modalités d'application de cette disposition soient précisées. Il serait notamment pertinent de déterminer l'identité de l'autorité compétente pour déclarer l'urgence sanitaire, ou encore de préciser les conditions, y compris financières, dans lesquelles le médicament concerné doit être mis à disposition.

¹⁸ A titre d'exemple, l'article 5ter, point iii. mentionne la condition d'information du patient par « *le médecin en charge du programme* ».

* * *

Après consultation de ses ressortissants, la Chambre de Commerce n'est en mesure d'approuver le projet de loi sous avis que sous réserve de la prise en considération de ses commentaires.

CCL/DJI