

N° 7383⁶**CHAMBRE DES DEPUTES**

Session ordinaire 2019-2020

PROJET DE LOI**modifiant :**

- 1° l'ordonnance royale grand-ducale modifiée du 12 octobre 1841 portant organisation du service médical ;
- 2° la loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments ;
- 3° la loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments ;
- 4° la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments ;
- 5° la loi modifiée du 16 janvier 1990 relative aux dispositifs médicaux ;
- 6° la loi modifiée du 31 juillet 1991 déterminant les conditions d'autorisation d'exercer la profession de pharmacien ;
- 7° la loi du 6 janvier 1995 relative à la distribution en gros des médicaments

* * *

AVIS DU COMITE NATIONAL D'ETHIQUE DE RECHERCHE**DEPECHE DU PRESIDENT DU COMITE NATIONAL D'ETHIQUE
DE RECHERCHE AU PREMIER CONSEILLER DE GOUVERNEMENT
DU MINISTERE DE LA SANTE**

(15.1.2020)

Cher Monsieur Jomé,

Par la présente le CNER a l'honneur de répondre à votre demande d'avis susmentionnée datée du 31 octobre 2019. Les documents suivants ont été soumis au CNER :

- texte des amendements intitulé « Amendements gouvernementaux »,
- commentaire des amendements,
- exposé des motifs,
- fiche d'évaluation d'impact,
- fiche financière.

Le CNER, en fonction de ses attributions, s'est intéressé plus particulièrement aux usages hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et en particulier aux usages compassionnels des médicaments.

L'avis du CNER qui suit comprend d'abord des remarques générales, et ensuite des remarques spécifiques concernant l'un ou l'autre article ou amendement.

A. Remarques générales :

1. Le CNER prend bien note que, selon le projet de loi envisagé, l'avis du CNER est à demander pour les programmes d'usage compassionnels qui portent sur des groupes de patients, mais pas pour

les demandes de médecins d'usage compassionnel individuel (pour un patient particulier). Le CNER accueille favorablement cette initiative visant la mise en place d'un encadrement approprié des programmes d'usage compassionnel. Il estime cependant que l'usage compassionnel individuel devrait lui aussi faire l'objet d'une autorisation ministérielle sur base d'un avis favorable de l'autorité de santé. En effet l'article 28 du nouveau projet de loi (repris dans la proposition d'amendement nr 32) qui se rapporte aux usages compassionnels individuels ne mentionne pas d'autorisation ministérielle, alors qu'elle est bien mentionnée dans l'article 29 (amendement 33) portant sur les usages compassionnels pour des groupes de patients. Le projet de loi mettant la responsabilité des programmes d'usage compassionnel nominatifs/individuels entièrement sur le médecin prescripteur, le CNER s'inquiète sur les répercussions possibles, en particulier le frein à la prescription médicale.

2. A travers les différents cas de figure présentés, l'on ne retrouve pas les modalités d'accès à des médicaments fabriqués en dehors de l'Union Européenne, et le CNER s'interroge en particulier sur les modalités d'accès pour les patients atteints de maladies rares/orphelines à certains médicaments et thérapies géniques (Cf. nouvel art. 29 qui prévoit l'intégration dans la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments d'un nouvel art. 5 *quater* et en particulier le point 6° qui stipule que „le médicament prescrit est fabriqué conformément aux normes de bonnes pratiques de fabrication et à la pharmacopée européenne et distribué selon les exigences équivalentes aux bonnes pratiques de distribution“).

3. Le CNER trouve qu'il pourrait être intéressant, comme c'est déjà le cas en Belgique, d'ouvrir la possibilité d'un usage compassionnel pré-AMM, au moment du dépôt du dossier de demande d'AMM au niveau européen, étant donné qu'il s'écoule souvent plus d'un an entre la date de ce dépôt et la délivrance de l'AMM européenne.

4. Le CNER s'interroge sur l'absence de mention de l'existence et du rôle d'une agence du Médicament, qui n'est citée nulle part dans le texte et dont ce sera pourtant le rôle, à terme, de réaliser des évaluations scientifiques de tous les dossiers ayant trait aux médicaments.

5. Concernant les prescriptions « off-label » et l'article 27 de la nouvelle loi (Cf. amendement 31), le CNER approuve les principes de la responsabilité du prescripteur quant à l'information et le recueil de consentement.

Cependant le CNER veut attirer l'attention sur la situation actuelle amenant à des prescriptions « off-label » :

- certaines populations de patients, en particulier aux âges extrêmes (enfants et personnes âgées), sont couramment exclues des AMM, et il n'existe actuellement aucune volonté ni intérêt de l'industrie pharmaceutique à étendre l'AMM pour des produits déjà commercialisés ; en tant que CNER nous pouvons également constater que cette situation perdure malgré les recommandations de l'EMA, et que ces populations restent le plus souvent non incluses dans les nouvelles études ;
- l'évolution de la médecine personnalisée et d'une approche de médecine qualitative amenant à des prescriptions individualisées.

Concernant cet article le CNER s'inquiète de la formulation retenue de « prescription non conforme » et de son impact psychologique sur le patient, de la complexité administrative des démarches non clairement exposées et de l'impact sur le remboursement des traitements, ces différents facteurs risquant de développer des comportements défensifs et restrictifs non au bénéfice des patients.

Le CNER proposerait que figure dans la loi les éléments généraux et que le cadre soit fixé dans un règlement tenant compte des problématiques exposées ci-avant.

6. Le texte du projet de loi n'apportant aucune précision quant à la pharmacovigilance prévue dans le cadre des usages compassionnels, le CNER suggère qu'il y soit précisé que les mêmes modalités de pharmacovigilance que dans le cadre des essais cliniques seront applicables.

7. Le CNER observe qu'au vu de cette nouvelle mission d'évaluation des programmes d'usage compassionnel qui ne fait pas partie des attributions du CNER telles que décrites dans le Règlement grand-ducal du 26 juin 2019 relatif à l'organisation et au fonctionnement du Comité national d'éthique de recherche, le règlement en question sera à amender.

8. Le CNER suggère que le texte du projet de loi fasse l'objet d'une relecture afin de corriger les fautes d'orthographe et grammaticales qui s'y trouvent.

B. Remarques spécifiques :

9. Concernant les amendements 31, 32 et 33 par lesquels il est prévu d'amender la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments :

Le CNER suggère de modifier les titres des articles 27, 28 et 29 de la nouvelle loi pour en faciliter la compréhension. Ci-après, ses suggestions d'ajouts figurent en gras. Pour marquer les suggestions de suppressions, le texte à supprimer est barré :

– Art. 27. *A la suite de l'article 5 de la même loi, est inséré un article 5bis nouveau libellé comme suit :*

Art. 5bis. Prescription ~~non-conforme à~~ hors de l'indication pour laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée (utilisation « off-label »).

– Art. 28. *A la suite de l'article 5bis de la même loi, est inséré un article 5ter nouveau libellé comme suit :*

Art. 5ter. Prescription individuelle de médicaments sans AMM au Luxembourg pour besoins spéciaux (« usage compassionnel individuel »)

Il pourrait aussi être ajouté dans le corps de texte, qu'« *en accord avec la guideline du CHMP concernant les usages compassionnels de produits CE 726/2004 Article 83, le médicament fait soit l'objet d'une demande centralisée d'autorisation de mise sur le marché ou est en cours d'essais cliniques dans l'UE et/ou ailleurs* ».

10. Concernant l'amendement 31, qui porte sur l'article 27 de la nouvelle loi et a pour objet les usages off-label, par lequel il est prévu il est prévu d'amender la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments, en y insérant un Art. 5bis, point 6° : le CNER estime que les effets secondaires en lien avec une utilisation off-label ne devraient pas être gérés différemment que dans le contexte d'une prescription normale, et suggère la modification suivante : « 6° le médecin-prescripteur gère, par rapport au médicament prescrit, des effets indésirables liés à l'utilisation du médicament ~~non-conforme à son autorisation de mise sur le marché~~ **selon les procédures habituelles de gestion et de déclaration des effets indésirables graves** ;

11. Concernant l'amendement 31 à l'article 27 toujours, et en particulier le point 7° de l'Art. 5bis à insérer, le CNER suggère de supprimer la deuxième partie de la phrase suivante, car elle lui paraît hors contexte de l'utilisation off-label, et se rapporter plutôt à des médicaments que l'on importe par exemple pour les usages compassionnels :

« le médicament prescrit est délivré par le pharmacien d'une officine ouverte au public ou d'une pharmacie hospitalière sur base d'une ordonnance mentionnant l'inscription « prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché » et accompagnée par toute information utile quant à la mise à disposition du médicament à l'attention du pharmacien titulaire d'une officine ouverte au public ou du pharmacien-gérant d'une pharmacie hospitalière ; ~~le pharmacien consigne l'importation de ces médicaments, effectuée conformément à la loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments et à ses règlements d'exécution, dans un registre spécial tenu à cet effet ; le registre et les copies d'ordonnances sont à soumettre au pharmacien inspecteur lors de son inspection ;~~ ».

12. Concernant l'amendement 32 à l'article 28 de la nouvelle loi qui a pour objet les usages compassionnels individuels, par lequel il est prévu il est prévu d'amender la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments, en y insérant l'Article 5ter, et le point (1) point 3° en particulier, le CNER suggère la modification suivante car le médicament prescrit pour besoins spéciaux n'est pas commercialisé et ne peut donc pas être en rupture de stock au sens où on l'entend pour les médicaments présents sur le marché : « *le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante par un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou sens de l'article 3, ou bien ce médicament n'est pas commercialisé ou est en rupture d'approvisionnement sur le marché national* ; ».

13. Toujours concernant l'amendement 32 à l'article 28, et en particulier le point (1) point 7° de l'Art. 5ter à insérer, le CNER suggère la modification suivante car les ruptures d'approvisionnement, les défauts de qualité etc. ne tombent pas sous le champ de la responsabilité du médecin-prescripteur : *« le médecin-prescripteur gère, par rapport au médicament prescrit, des effets indésirables liés à l'utilisation du médicament, des ruptures d'approvisionnement, des défauts de qualité, des risques de falsification, des interdictions de délivrance d'un lot, des retraits du marché, et des modifications du résumé des caractéristiques du médicament, de la renonciation, du retrait, de la suspension et de la modification d'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine »* ;

14. Toujours concernant l'amendement 32 à l'article 28, et en particulier le point (2) point 4° de l'Art. 5ter à insérer, le CNER suggère les modifications suivantes, car en termes de sécurité, il estime qu'une délivrance des médicaments prescrits pour un usage compassionnel uniquement via une pharmacie hospitalière est plus appropriée. La mention « pour besoins spéciaux » a aussi été oubliée dans le texte et est donc rajoutée ici en gras :

« le médicament prescrit est délivré par le pharmacien d'une officine ouverte au public ou d'une pharmacie hospitalière sur base d'une ordonnance mentionnant l'inscription « prescription pour besoins spéciaux » et accompagnée par toute information utile quant au pays d'origine ou à la mise à disposition du médicament à l'attention du pharmacien titulaire d'une officine ouverte au public ou respectivement du pharmacien-gérant d'une pharmacie hospitalière » ;

15. Toujours concernant l'amendement 32 à l'article 28, et le point (2) de l'Art. 5ter à insérer, le CNER suggère de rajouter des alinéas supplémentaires couvrant les aspects suivants :

- clarification des responsabilités du médecin-prescripteur et du pharmacien dans le cas d'un usage compassionnel individuel (comme cela est fait pour les autres cas de figure, dans l'art 27 concernant les usages off-label et l'art. 29 concernant les usages compassionnels pour des groupes de patients), et
- précision que l'usage compassionnel individuel est aussi soumis à autorisation ministérielle.

16. Concernant l'amendement 33 à l'article 29 de la nouvelle loi qui a pour objet les usages compassionnels pour des groupes de patients, et par lequel il est prévu il est prévu d'amender la loi modifiée du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des médicaments, en y insérant l'Art. 5quater, et plus particulièrement le point (1), point 10°, le CNER suggère la reformulation suivante : « 10° le groupe de patients a encore accès au médicament prescrit pendant la période couvrant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et la mise sur le marché effectif du médicament au Luxembourg., sous réserve que le programme s'achève avec l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché » ;

Concernant le point (1), point 12° du même article projeté, le CNER se demande s'il ne faudrait pas indiquer qui doit payer la taxe demandée pour la demande d'autorisation d'un programme d'usage compassionnel pour un groupe de patients.

Concernant le point (5) du même article projeté, qui stipule que :

« Si le médicament prescrit est qualifié comme médicament au sens de l'article 3, paragraphe 1er du règlement (CE) n° 726/2004, le ministre :

- 1° notifie à l'Agence européenne des médicaments conformément à l'article 83, paragraphe 3 du règlement (CE) n° 726/2004, la demande de mettre à disposition à un groupe de patients pour des raisons compassionnelles, un tel médicament dans le cadre d'un programme visé au paragraphe 1er;
- 2° demande l'avis du Comité pour les médicaments à usage humain auprès de l'Agence européenne des médicaments tel que défini à l'article 61 du règlement (CE) n° 726/2004, ci-après dénommé « Comité pour les médicaments à usage humain » et informe le fabricant et, s'il existe, le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament visé par ce paragraphe. »,

le CNER se demande s'il ne faudrait pas reformuler, voire supprimer le point 2° puisque, si le médicament est effectivement qualifié comme médicament au sens de l'article 3, paragraphe 1^{er} du règlement CE n° 726/2004, il a, a priori, fait l'objet d'une demande d'AMM auprès de l'EMA (procédure qui implique la formulation d'un avis par le Comité pour les médicaments à usage humain), ou est encore en cours d'essais cliniques.

17. Concernant l'amendement 40, et le nouvel article 34 par lequel il est prévu il est prévu d'amender l'article 11 de la loi modifiée du 31 juillet 1991 déterminant les conditions d'autorisation d'exercer la profession de pharmacien, le CNER propose la modification suivante au point :

« Art. 11 (1) Il doit posséder les connaissances linguistiques nécessaires à l'exercice de sa profession au Grand-Duché de Luxembourg. ~~Il engage sa responsabilité disciplinaire, civile et pénale si, par suite d'une insuffisance de ces connaissances, il commet une erreur dans l'exercice de sa profession ou fait commettre une erreur à d'autres dans l'exercice et leurs professions.~~ **Il doit s'assurer de la bonne compréhension des informations données au patient.**

18. Concernant l'amendement 18, et la définition de la « trousse d'urgence » qu'il est prévu d'intégrer dans le nouvel article 1^{er} de la loi modifiée du 25 novembre 1975 concernant la délivrance au public des médicaments, il est mentionné dans le document « Commentaire des amendements gouvernementaux », à la page 7, à propos de cet amendement, qu'en ce qui concerne la définition de la « trousse d'urgence », le législateur s'est inspiré de l'arrêté royal belge en la matière. Le CNER suggère que les prescriptions française et allemande en la matière soient également étudiées.

19. Le CNER a remarqué que les médecins vétérinaires ont été oubliés dans l'article 20, point 7^o, paragraphe (7) de la nouvelle loi, parmi les médecins autorisés à détenir une trousse d'urgence.

En espérant que ces quelques remarques pourront vous être utiles, nous vous prions d'agréer, Monsieur Jomé, l'expression de nos salutations distinguées.

Pour le CNER,

M. Robert ELTER
Vice-Président

Dr Catherine BOISANTÉ,
Présidente

