

MEMORIAL
Journal Officiel
du Grand-Duché de
Luxembourg



MEMORIAL
Amtsblatt
des Großherzogtums
Luxemburg

RECUEIL DE LEGISLATION

A — N° 84

22 juin 2005

Sommaire

ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Règlement grand-ducal du 30 mai 2005 relatif à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. page 1516

Règlement grand-ducal du 30 mai 2005 relatif à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

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

Vu la loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments;

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 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers, et notamment son article 25;

Vu la directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain;

Vu l'avis du Collège médical;

Vu l'avis de la Commission permanente pour le secteur hospitalier;

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, de Notre Ministre de la Culture, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, de Notre Ministre de la Justice, et après délibération du Gouvernement en Conseil;

Arrêtons:

Art. 1^{er}. – Champ d'application.

- (1) Le présent règlement fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris des essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments tels que définis par la loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité de médicaments, en particulier en ce qui concerne l'application de bonnes pratiques cliniques. Il ne s'applique pas aux essais non interventionnels.
- (2) Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre et la procédure d'autorisation des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques.
- (3) Tous les essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, sont conçus, mis en œuvre et notifiés conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques.
- (4) Les dispositions du présent règlement s'appliquent quel que soit le milieu, hospitalier ou extrahospitalier, dans lequel la recherche est conduite.

Art. 2. – Définitions.

Aux fins du présent règlement, on entend par :

- a) «essai clinique»: toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.

Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples au Luxembourg ou dans d'autres pays.

- b) «essai clinique multicentrique»: essai clinique réalisé selon un même protocole, émis sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver exclusivement au Luxembourg ou dans un ou plusieurs autres pays.
- c) «essai non interventionnel»: étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies;
- d) «médicament expérimental»: principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

- e) «promoteur»: personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique;
- f) «investigateur»: un médecin ou une personne exerçant une profession agréée au Luxembourg aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal;
- g) «brochure pour l'investigateur»: ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme;
- h) «protocole»: document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications;
- i) «participant»: personne qui participe à un essai clinique, qu'elle reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin;
- j) «consentement éclairé»: décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal ; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la loi, son consentement oral en présence d'au moins un témoin;
- k) «comité d'éthique» ou «comité d'éthique de recherche»: organe indépendant, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé;
- l) «inspection»: activité menée par les pharmaciens-inspecteurs de la Direction de la Santé et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis des inspecteurs, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que les inspecteurs jugent nécessaire d'inspecter;
- m) «événement indésirable»: toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;
- n) «effet indésirable»: toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;
- o) «événement indésirable grave ou effet indésirable grave»: événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales;
- p) «effet indésirable inattendu»: effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple: la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit);
- q) «le ministre»: le ministre de la Santé;
- r) «Agence»: l'Agence européenne du médicament.

Art. 3. – Protection des participants aux essais cliniques.

- (1) Un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment :
 - a) les risques et inconvénients prévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs. Un essai clinique ne peut commencer que si le ministre conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé;
 - b) le sujet participant à l'essai ou, lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal, a eu la possibilité, par le biais d'un entretien préalable avec l'investigateur ou un membre de l'équipe d'investigation, de comprendre les objectifs de l'essai, ses risques et ses inconvénients, ainsi que les conditions dans lesquelles il sera réalisé, et a, en outre, été informé de son droit de se retirer des essais à tout moment;
 - c) sont garantis le droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale tout comme le droit du participant à la vie privée, ainsi qu'à la protection des données le concernant selon la réglementation en la matière;
 - d) le sujet participant à l'essai ou, lorsque cette personne n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal, a donné son consentement écrit après avoir été informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de l'essai clinique ; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut, dans des cas exceptionnels prévus par la loi, donner son consentement oral en présence d'au moins un témoin;

- e) le participant peut, à tout moment et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait, se retirer de l'essai clinique du fait de la révocation de son consentement éclairé;
 - f) il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur.
- (2) Les soins médicaux dispensés aux participants et les décisions médicales prises à leur égard sont de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un dentiste qualifié.
- (3) Le participant dispose d'un point de contact, auprès duquel il peut obtenir de plus amples informations.

Art. 4. – Essais cliniques sur les mineurs.

Outre toute autre restriction pertinente, un essai clinique sur des mineurs ne peut être entrepris que si:

- a) le consentement éclairé des parents ou du représentant légal a été obtenu ; ce consentement doit exprimer la volonté présumée du mineur et peut être annulé à tout moment sans que ce dernier en pâtisse;
- b) le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices;
- c) le souhait explicite d'un mineur, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal;
- d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations ;
- e) certains avantages directs résultant de l'essai clinique sont obtenus pour le groupe de patients, et seulement dans le cas où cette recherche est essentielle, pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche ; en outre, cette recherche doit soit se rapporter directement à un condition clinique dont le mineur concerné souffre, soit être telle qu'elle ne puisse être conduite que sur des mineurs ;
- f) les orientations scientifiques correspondantes de l'Agence ont été suivies ;
- g) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés ;
- h) le protocole a été adopté par le comité d'éthique après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la pédiatrie ;
- i) les intérêts du patient priment toujours ceux de la science et de la société.

Art. 5. – Essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal.

Toutes les exigences énumérées pour les personnes capables de donner leur consentement éclairé légal s'appliquent à d'autres personnes qui ne sont pas en mesure de donner un tel consentement. Outre ces exigences, la participation à un essai clinique des incapables majeurs qui n'ont pas donné ou pas refusé de donner leur consentement éclairé avant le début de leur incapacité n'est possible que si:

- a) le consentement éclairé du représentant légal a été obtenu; ce consentement doit exprimer la volonté présumée du patient et peut être annulé à tout moment sans que ce dernier en pâtisse;
- b) la personne qui n'est pas en mesure de donner un consentement éclairé légal a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices;
- c) le souhait explicite d'un sujet, capable de se former une opinion et d'évaluer ces informations, de refuser de participer à l'essai clinique ou d'en être retiré à tout moment est examiné par l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur principal;
- d) aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations;
- e) cette recherche est essentielle pour valider des données obtenues dans des essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche et elle se rapporte directement à une condition clinique mettant la vie en danger, ou débilite dont souffre l'incapable majeur concerné;
- f) les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement; le seuil de risque et le degré d'atteinte sont expressément définis et constamment réexaminés;
- g) le protocole a été adopté par le comité d'éthique après consultation sur des problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés à la maladie et à la population concernées;
- h) les intérêts du patient priment toujours ceux de la science et de la société;
- i) il existe un espoir justifié que l'administration du médicament à tester offre un bénéfice plus grand que le risque pour le patient concerné ou ne présente aucun risque.

Art. 6. – Comité d'éthique de recherche.

- (1) Le comité d'éthique de recherche est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il a été sollicité.

- (2) Si l'essai, l'étude ou l'expérimentation est pratiqué sur un mineur d'âge ou un incapable majeur, le comité d'éthique est tenu de consulter un expert sur les problèmes cliniques, éthiques et psychosociaux liés respectivement à la pédiatrie et à la maladie et à la population concernée.
- (3) Le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte, notamment, les éléments suivants:
 - a) la pertinence de l'essai clinique et de sa conception;
 - b) le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfiques et des risques attendus, telle que prévue à l'article 3 (1) point a), et le bien-fondé des conclusions;
 - c) le protocole;
 - d) l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs;
 - e) la brochure pour l'investigateur;
 - f) la qualité des installations;
 - g) l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé en ce qui concerne les restrictions spécifiques visées à l'article 3;
 - h) les dispositions prévues en vue de la réparation ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique;
 - i) toutes assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur;
 - j) les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'essai clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site;
 - k) les modalités de recrutement des participants.
- (4) Un règlement d'ordre intérieur détaillant la présentation du dossier de demande et la procédure à suivre par le comité d'éthique de recherche peut être adopté par règlement ministériel. Le règlement ministériel établissant ce règlement d'ordre intérieur est publié au Mémorial.
- (5) Le comité d'éthique dispose d'un délai maximum de 60 jours à compter de la date de la réception de la demande en bonne et due forme, pour communiquer son avis motivé au demandeur ainsi qu'au ministre.
- (6) Pendant la période d'examen de la demande d'avis, le comité d'éthique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies par le demandeur. Le délai prévu au paragraphe (5) est suspendu jusqu'à la réception des renseignements complémentaires.
- (7) Aucune prolongation du délai de 60 jours visé au paragraphe (5) ne peut être accordée sauf s'il s'agit d'essais impliquant les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique et tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés. Dans ce cas une prolongation maximale de 30 jours peut être accordée. Pour ces produits, cette période de 90 jours peut être prolongée de 90 jours supplémentaires en cas de consultation supplémentaire d'un autre organisme. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire xénogénique.

Art. 7. – Application des indications détaillées, principes et lignes directrices communautaires.

- (1) Les indications détaillées concernant la présentation de la demande et les documents à fournir pour solliciter l'avis du comité d'éthique, en particulier en ce qui concerne les informations communiquées aux participants, ainsi que les garanties appropriées pour assurer la protection des données personnelles, formulées par la Commission, sont applicables au Luxembourg dès leur publication au Journal des publications officielles des Communautés européennes.
- (2) Les principes des bonnes pratiques cliniques et les lignes directrices détaillées conformes à ces principes, adoptés par la Commission et, le cas échéant, révisés pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques, sont applicables au Luxembourg dès leur publication par la Commission au Journal des publications officielles des Communautés européennes.

Art. 8. – Commencement d'un essai clinique.

- (1) Le commencement d'un essai clinique doit s'effectuer suivant la procédure prévue au présent article.

Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique de recherche et après approbation explicite ou implicite du ministre.

Les procédures visant à la prise des décisions du comité d'éthique de recherche et de l'approbation ministérielle peuvent ou non être entamées de façon parallèle selon ce que souhaite le promoteur.
- (2) Avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter au ministre une demande d'autorisation en bonne et due forme.
- (3) Pour les essais cliniques impliquant des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et qui ne relèvent ni de la thérapie génique, ni de la thérapie cellulaire somatique, y compris la thérapie cellulaire xénogénique, ni ne contiennent des organismes génétiquement modifiés, l'approbation dont question au paragraphe (1) est censée accordée implicitement si le ministre n'a pas signifié au demandeur dans les 60 jours de la réception du dossier de demande d'autorisation jugé complet des objections motivées.

- (4) Sont soumis à autorisation écrite préalable à leur commencement, les essais cliniques impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris la thérapie cellulaire xénogénique, ainsi que tous les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés.
- Cette autorisation est délivrée sans préjudice des dispositions de la loi modifiée du 13 janvier 1997 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés.
- (5) sont de même soumis à autorisation écrite préalable à leur commencement tous les essais cliniques à l'aide de médicaments qui ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément aux dispositions de la loi modifiée du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments.
- L'autorisation de l'essai accordée conformément au présent alinéa implique l'autorisation d'importer et de distribuer les médicaments expérimentaux pour les besoins de l'essai clinique autorisé.
- (6) Si le ministre signifie au promoteur qu'il a des objections motivées, le promoteur peut, une fois et une seule, modifier le contenu de la demande visée au paragraphe (2) afin de prendre en compte les objections qui lui ont été signifiées. Si le promoteur ne modifie pas en conséquence ladite demande, cette dernière est alors considérée comme rejetée et l'essai clinique ne peut pas commencer.
- (7) L'examen d'une demande d'autorisation en bonne et due forme par le ministre est achevé le plus rapidement possible et ne dépasse pas 60 jours.
- Aucune nouvelle prolongation du délai visé au premier alinéa ne peut être accordée sauf s'il s'agit d'essais impliquant les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, y compris de thérapie cellulaire xénogénique, ainsi que les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés, pour lesquels une prolongation maximale de 30 jours est accordée. Pour ces produits, cette période de 90 jours peut être prolongée de 90 jours supplémentaires en cas de consultation supplémentaire d'un autre organisme. Il n'existe pas de limitation de la durée du délai d'autorisation pour la thérapie cellulaire xénogénique.
- (8) Si l'autorisation est délivrée, elle s'entend sans préjudice de la réglementation en matière d'organismes génétiquement modifiés.

Art. 9. – Conduite d'un essai clinique.

La conduite d'un essai clinique peut être modifiée selon les modalités suivantes:

- a) après le commencement de l'essai clinique, le promoteur peut apporter des modifications au protocole. Lorsque ces modifications sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications au ministre et en informe le comité d'éthique.
- Sur la base des éléments visés à l'article 6 (3), le comité d'éthique rend un avis dans un délai maximum de 35 jours à compter de la date de la réception de la proposition de modification en bonne et due forme. Si cet avis n'est pas favorable, le promoteur ne peut pas mettre en œuvre la modification du protocole.
- Si l'avis du comité d'éthique est favorable, et si le ministre n'a pas émis d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification;
- b) sans préjudice du point a), et selon les circonstances, notamment la survenue de tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai ou le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai, le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur informe sans délai les autorités compétentes de ces faits nouveaux et des mesures prises et s'assure que le comité d'éthique est informé simultanément;
- c) dans un délai de 90 jours suivant la fin d'un essai clinique, le promoteur avise le ministre ainsi que le comité d'éthique que l'essai clinique est terminé. Lorsque l'arrêt de l'essai clinique doit être anticipé, ce délai est ramené à 15 jours et les raisons qui le motivent sont clairement exposées.

Art. 10. – Echange d'informations.

- (1) Le ministre introduit dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des Etats membres, à l'Agence et à la Commission:
- des données extraites de la demande d'autorisation visée à l'article 8 (2),
 - d'éventuelles modifications apportées à cette demande, conformément à l'article 8 (3),
 - d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément à l'article 9, point a),
 - l'avis favorable du comité d'éthique,
 - la déclaration de fin de l'essai clinique,
 - la mention des inspections réalisées sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques.
- (2) A la demande justifiée d'un Etat membre, de l'Agence ou de la Commission, le ministre fournit tous les renseignements complémentaires autres que ceux déjà introduits dans la base européenne de données concernant l'essai clinique en question.

Art. 11. – Suspension ou retrait de l'autorisation.

- (1) Le ministre peut suspendre ou retirer l'autorisation donnée en vu de la conduite d'un essai, s'il a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande d'autorisation ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou le bien-fondé de l'essai.

Si le ministre de la Santé a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'essai ne répond plus aux obligations qui lui incombent, il peut aussi soumettre la poursuite de l'essai à la mise en oeuvre d'un plan d'action susceptible de remédier à cet état de fait.

- (2) Avant de prendre une décision de suspension ou de retrait d'autorisation, le ministre, sauf en cas de risque imminent, demande l'avis du promoteur et/ou de l'investigateur ; cet avis doit lui être notifié dans un délai d'une semaine.
- (3) Le ministre informe immédiatement les autres Etats membres, le comité d'éthique, l'Agence ainsi que la Commission de toute décision de suspension, d'interdiction ou de mise en œuvre d'un plan d'action, ainsi que des raisons qui l'ont motivée.

Art. 12. – Fabrication et importation des médicaments expérimentaux.

- (1) Le pharmacien responsable, dont doit disposer le titulaire d'une autorisation de fabriquer et/ou d'importer des médicaments, doit veiller:

- a) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués au Luxembourg, que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences du chapitre second du règlement grand-ducal du 19 novembre 2004 concernant la fabrication de médicaments, les bonnes pratiques de fabrications de médicaments et les bonnes pratiques de fabrications de médicaments expérimentaux à usage humain, au dossier de spécification du produit et à la demande introduite conformément à l'article 8 (2) du présent règlement;
- b) dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, que chaque lot de fabrication a été fabriqué et contrôlé selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prévues par la législation en matière de fabrication de médicaments et de médicaments expérimentaux, conformément au dossier de spécification du produit et que chaque lot de fabrication a été contrôlé conformément à la demande introduite conformément à l'article 8 (2) du présent règlement;
- c) dans le cas d'un médicament expérimental qui est un médicament de comparaison en provenance de pays tiers et ayant une autorisation de mise sur le marché, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles précitées ne peut être obtenue, que chaque lot de fabrication a fait l'objet de toutes les analyses, essais ou vérifications pertinents et nécessaires pour confirmer sa qualité conformément à la demande introduite conformément à l'article 8 (2) du présent règlement.

Si les points a), b) ou c) sont respectés dans un autre Etat membre, les médicaments expérimentaux sont dispensés des contrôles ultérieurs lorsqu'ils sont importés au Luxembourg, accompagnés des certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée.

- (2) Dans tous les cas, le pharmacien responsable doit attester dans un registre ou un document équivalent que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article. Ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition du ministre pendant un période de 5 ans.

Art. 13. – Etiquetage.

Dès leur publication par la Commission au Journal des publications officielles des Communautés européennes, seront applicables au Luxembourg les renseignements devant figurer sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur sur le conditionnement primaire, ainsi que les dispositions appropriées sur l'étiquetage, tels qu'établis dans le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux.

Les renseignements dont question à l'alinéa qui précède doivent être rédigés dans une des langues française, allemande ou luxembourgeoise.

Art. 14. – Vérification de la conformité avec les bonnes pratiques cliniques et de fabrication des médicaments expérimentaux.

- (1) Les pharmaciens-inspecteurs de la Direction de la Santé procèdent à l'inspection des lieux concernés par la conduite d'un essai clinique, en particulier : le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur.

L'Agence est informée des inspections. Les résultats des inspections effectuées dans un autre Etat membre sont reconnus au Luxembourg.

- (2) A la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi. Ce rapport doit être tenu à la disposition du promoteur tout en sauvegardant les aspects confidentiels. Il peut être mis à la disposition des autres Etats membres, du comité d'éthique ainsi que de l'Agence sur demande motivée.

- (3) Sont applicables au Luxembourg les règles adoptées et révisées par la Commission en matière de lignes directrices détaillées concernant la documentation se rapportant à l'essai clinique, qui constitue le dossier permanent de l'essai, de méthodes d'archivage, de qualification des inspecteurs et de procédures d'inspections destinées à vérifier la conformité de l'essai clinique en question avec le présent règlement.

Art. 15. – Notification des événements indésirables.

- (1) L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.
- (2) Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.
- (3) En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique tous les renseignements complémentaires demandés.
- (4) Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis au ministre, à sa demande.

Art. 16. – Notification des effets indésirables graves.

- (1) a) Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible au ministre ainsi qu'au comité d'éthique, en tout état de cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.
- b) Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées au ministre ainsi qu'au comité d'éthique le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.
- c) Le ministre assure l'enregistrement de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance.
- d) Le promoteur informe également les autres investigateurs.
- (2) Une fois par an pendant toute la durée de l'essai clinique, le promoteur fournit au ministre et au comité d'éthique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.
- (3) Le ministre veille à ce que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance soient immédiatement introduites dans une banque européenne de données accessible uniquement, conformément à l'article 10 (1) aux autorités compétentes des Etats membres, à l'Agence et à la Commission.

Art. 17. – Essais thérapeutiques géniques.

Aucun essai thérapeutique génique mené à l'aide de médicaments aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peut être conduit.

Art. 18. – Gratuité des médicaments expérimentaux.

Les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur.

Art. 19. – Pénalités.

Les infractions aux dispositions du présent règlement sont punies des peines prévues à l'article 48 alinéa 2 de la loi modifiée du 28 août 1998 précitée.

Art. 20. Notre Ministre de la Santé, Notre Ministre de la Culture, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et Notre Ministre de la Justice sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.

Le Ministre de la Santé,
Mars Di Bartolomeo
Le Ministre de la Culture,
de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche,
François Biltgen
Le Ministre de la Justice,
Luc Frieden

Palais de Luxembourg, le 30 mai 2005.
Henri

Dir. 2001/20/CE