



N° 3714

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

TREIZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 1^{er} août 2011.

PROJET DE LOI

*relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament
et des produits de santé,*

(Renvoyé à la commission des affaires sociales, à défaut de constitution
d'une commission spéciale dans les délais prévus par les articles 30 et 31 du Règlement.)

PRÉSENTÉ

AU NOM DE M. François FILLON,
Premier ministre,

PAR M. Xavier BERTRAND,
ministre du travail, de l'emploi et de la santé.

EXPOSÉ DES MOTIFS

MESDAMES, MESSIEURS,

Le présent projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifie principalement le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale. Il est composé de trente articles.

Le **titre I^{er}** concerne la transparence des liens d'intérêts.

L'**article 1^{er}** modifie le titre V du livre IV de la première partie du code de la santé publique, dont l'intitulé « Conseils et commissions » devient « Règles déontologiques et expertise sanitaire ».

Le chapitre I^{er}, dont l'intitulé devient « Liens d'intérêts et transparence », instaure un corpus commun de règles déontologiques.

L'article L. 1451-1 fixant les règles déontologiques applicables aux commissions et conseils placés auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale est étendu aux dirigeants et aux personnels de direction et d'encadrement ainsi qu'aux membres des commissions et conseils des huit agences, organismes et établissements nationaux disposant de règles similaires dans le code de la santé publique ou à raison de dispositions législatives spécifiques ainsi qu'à la Haute autorité de santé et à l'Autorité de sûreté nucléaire, aux comités de protection des personnes et aux agences régionales de santé. Il prévoit, en particulier, l'établissement d'une déclaration d'intérêts lors de la prise de fonctions.

La participation aux délibérations et aux votes est subordonnée au respect de l'obligation de dépôt ou d'actualisation de la déclaration d'intérêts. Celle-ci est rendue publique et est actualisée par la personne concernée dès modification de ces liens d'intérêts.

L'article L. 1451-1-1 permet de rendre publiques les séances des instances consultatives. Les débats peuvent être enregistrés et mis à disposition sur le site internet du ministère et des autorités, agences, organismes et établissements mentionnés à l'article L. 1451-1, dans le respect du secret médical ou du secret commercial.

En outre, l'article L. 1451-2, relatif aux dispositions « anti-cadeaux », est étendu aux agences, organismes et établissements placés sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Il étend également l'obligation, énoncée à l'article L. 4113-13, de déclaration des liens d'intérêts des membres des professions médicales en cas d'intervention lors d'une manifestation publique, dans la presse écrite ou audiovisuelle aux autorités, agences, organismes et établissements précités.

L'article L. 1451-3 renvoie à un décret en Conseil d'État le soin de fixer les conditions d'application du chapitre 1er et, notamment, le modèle et le contenu de la déclaration d'intérêts, les conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation.

Ces dispositions ont vocation à régir tous les opérateurs sous tutelle du ministre chargé de la santé et à remplacer les dispositions éparses et, pour certaines, inadéquates qui ont été insérées au fil du temps dans le code de la santé publique.

Le nouveau chapitre II est intitulé « Expertise sanitaire ».

L'article L. 1452-1 prévoit qu'une charte de l'expertise sanitaire est approuvée par décret en Conseil d'État. Cette charte, qui officialise un texte commun établi par certaines agences sous l'égide du ministère de la santé, a pour objet d'encadrer la réalisation de l'ensemble des expertises réalisées à la demande des personnes mentionnées à l'article L. 1451-1. Elle définit la notion de liens d'intérêts, les cas de conflits d'intérêts et la conduite à tenir lorsque, dans un champ du savoir, les experts autorisés ont tous des conflits d'intérêts.

L'article L. 1452-2 oblige les personnes invitées à apporter leur expertise aux instances visées à l'article précédent à se soumettre à une déclaration d'intérêts, à l'instar des dispositions précitées.

Un décret en Conseil d'État fixera le modèle et le contenu de cette déclaration, les conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation.

Les dispositions correspondantes figurant actuellement dans le code de la santé publique ou dans le code de la sécurité sociale sont abrogées.

Le chapitre II du titre I^{er} du projet de loi concerne les avantages consentis par les entreprises produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseils intervenant sur ces produits.

L'**article 2** crée un nouveau chapitre III dans le même titre, intitulé « Avantages consentis par les entreprises ».

L'article L. 1453-1 met à la charge de ces entreprises l'obligation de rendre publique l'existence de conventions qu'elles concluent avec les professionnels de santé, les associations de professionnels de santé, les étudiants en médecine et en odontologie, les associations de patients, les établissements de santé, les fondations, les organes de presse spécialisée s'adressant principalement aux professionnels de santé, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ce secteur. Ces entreprises sont également tenues de rendre publics les avantages qu'elles procurent aux acteurs du champ des produits de santé précités. Les modalités d'application de cet article et notamment l'objet et la date des conventions, les délais, les modalités de publication et d'actualisation de ces informations sont fixées par décret en Conseil d'État.

Les trois premiers aliéas de l'article L. 4113-6 relatif aux « cadeaux » consentis aux professions médicales sont étendus aux étudiants en médecine et en odontologie.

Le chapitre III du titre I^{er} du projet de loi traite des sanctions pénales.

L'**article 3** déplace le chapitre relatif aux dispositions pénales en quatrième chapitre et comprend quatre nouveaux articles.

L'article L. 1452-1, devenu l'article L. 1454-1, étend les sanctions pénales prévues pour les membres de professions médicales, dans la cadre des dispositions de la loi dite « anti-cadeaux », aux membres des agences, organismes et établissements placés sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

Le nouvel article L. 1454-2 prévoit que l'absence de déclaration ainsi que le défaut d'actualisation d'une déclaration d'intérêts est passible d'une amende de 30 000 euros.

Le nouvel article L. 1454-3 sanctionne de 45 000 euros d'amende l'entreprise qui omet sciemment de rendre publics l'existence des conventions ainsi que les avantages procurés aux personnes et organismes concernés.

Le nouvel article L. 1454-4 prévoit des peines complémentaires pour les personnes physiques condamnées au titre des infractions précitées. Ces peines complémentaires sont la diffusion et la publication de la décision de condamnation, l'interdiction de jouissance des droits civiques, l'interdiction d'exercer une fonction publique, industrielle ou commerciale, l'interdiction de fabriquer, de conditionner, d'importer, de mettre sur le marché certains produits pour une durée maximum de cinq ans.

Le nouvel article L. 1454-5 prévoit des peines particulières pour les personnes morales condamnées au titre de ce chapitre.

Dans un souci de cohérence et d'harmonisation des textes :

– l'article L. 4163-1 est complété afin d'étendre les pouvoirs des inspecteurs (médecins et pharmaciens inspecteurs, inspecteurs des agences régionales de santé, inspecteurs de l'Agence chargée de la sécurité sanitaire des produits de santé ainsi que toutes les personnes habilitées à constater les infractions à la législation sur la répression des fraudes) à la recherche et à la constatation de l'infraction prévue à l'article précité ;

– l'article L. 4163-2 du code de la santé publique, relatif aux dispositions pénales issues de la loi « anti-cadeaux », est étendu aux étudiants en médecine et en odontologie.

Le **titre II** est relatif à la gouvernance des produits de santé et modifie le titre I^{er} du livre III de la cinquième partie du code de la santé publique.

L'**article 4** concerne l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui se substitue à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Il modifie le chapitre I^{er} du titre I^{er} du livre III de la cinquième partie du code de la santé publique relatif aux missions de l'agence chargée de la sécurité sanitaire des produits de santé.

Il reprend, à l'article L. 5311-1, les missions principales de l'ANSM qui sont celles d'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétiques et de leur réévaluation.

L'article L. 5311-2 relatif aux pouvoirs de l'agence en vue de l'accomplissement de ses missions est complété. L'agence encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, conduit des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance. Elle

peut accéder dans des conditions préservant la confidentialité des données à l'égard des tiers, aux informations nécessaires à l'exercice de ses missions qui sont détenues par toute personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation des produits concernés.

L'article L. 5312-4 concernant les prérogatives de l'agence en matière de diffusion de message sanitaire ou d'avis de rappel est modifié. L'agence est désormais compétente pour alerter, outre l'opinion publique, les professionnels de santé. Le coût de ces mesures peut être supporté par la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation des produits concernés.

Une disposition transversale identifie l'ensemble des articles du code de la santé publique, du code de la sécurité sociale, du code de la consommation, du code rural et de la pêche maritime ainsi que du code de l'environnement qui nécessitent une modification compte tenu du changement de nom de l'AFSSAPS en ANSM.

Le chapitre II relatif aux prérogatives de l'agence est complété par un article L. 5312-4-1. Il confie à l'ANSM un pouvoir de sanction administrative visant à réprimer les personnes physiques ou morales produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou assurant des prestations associées à ces produits en cas de manquement à l'une de ses obligations. Assorties d'astreintes journalières, le montant maximum des amendes est proportionné à la gravité des manquements constatés. Les amendes sont versées au Trésor et sont recouvrées comme les créances de l'État étrangères à l'impôt et au domaine. Le respect du principe du contradictoire doit être observé lors de l'application de cette procédure.

L'intitulé du livre IV de la cinquième partie du code de la santé publique devient « Sanctions pénales et financières ». Il est inséré quatre articles :

– l'article L. 5421-8 énonce les manquements susceptibles d'être sanctionnés par une amende administrative (absence de mise en œuvre du système de pharmacovigilance, absence de déclaration d'un effet indésirable, défaut de transmission dans les délais impartis des résultats des études effectuées après la délivrance de l'AMM, défaut de communication d'un arrêt de commercialisation, diffusion d'une publicité pour un médicament non autorisé ou pour un dispositif médical pris en charge ou non autorisé notamment) ;

– l'article L. 5421-9 détermine le seuil maximum de 500 000 euros des amendes pouvant être prononcées par l'agence dans les cas mentionnés à l'article précédent ;

– l'article L. 5421-10 et L. 5421-11 énoncent les sanctions pénales particulières qui peuvent être prononcées à l'encontre respectivement des personnes physiques ou morales condamnées au titre de ce chapitre.

L'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale introduit des modifications de cohérence avec les pouvoirs de sanctions du Comité économique des produits de santé en matière de publicité.

L'**article 5** détermine la composition du conseil d'administration de l'ANSM, prévue à l'article L. 5322-1 du code de la santé publique, et renforce notamment la place des professionnels de santé et des représentants du secteur associatif.

Au titre II du livre III de la cinquième partie du code de la santé publique, il est créé un chapitre IV intitulé « Commissions ».

L'article L. 5324-1 prévoit que l'agence est chargée de rendre compte et de publier les ordres du jour ainsi que les comptes rendus faisant part de toutes les observations, y compris celles minoritaires, des commissions consultatives placées en son sein.

Il renvoie le soin à un décret en Conseil d'État de déterminer les conditions d'application de cette disposition et en particulier les conditions de publicité.

L'article L. 1413-8 du code de la santé publique relatif au conseil d'administration de l'Institut de veille sanitaire (INVS) fait l'objet d'une mesure de coordination afin de maintenir les règles régissant sa composition actuelle.

Le **titre III** concerne le médicament à usage humain et est composé de huit chapitres.

Le chapitre I^{er} est relatif à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'**article 6** modifie l'article L. 5121-8 pour prendre en compte la transposition de la directive 2010/84/CE relative à la pharmacovigilance sur la possibilité de demander, au titulaire de l'AMM, au moment de l'octroi de l'AMM, des études supplémentaires telles que les études de sécurité et d'efficacité post-autorisation. Cet article crée également un

article L. 5121-8-1 qui donne compétence au directeur général de l'ANSM pour solliciter la réalisation d'études de sécurité ou d'efficacité après délivrance de l'AMM par le titulaire de cette autorisation.

Les **articles 7 à 8** visent également à transposer la directive 2010/84/UE précitée. L'**article 7** modifie l'article L. 5121-9 qui énonce les critères de suspension, de retrait ou de modification d'une AMM. L'AMM peut être suspendue, retirée ou modifiée pour les motifs suivants :

- le médicament est nocif ;
- l'effet thérapeutique fait défaut ;
- le rapport entre le bénéfice et les risques n'est pas favorable ;
- la spécialité n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée ;
- le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions d'octroi de cette autorisation prévue à l'article L. 5121-8, les obligations découlant de l'article L. 5121-8-1 qui concerne notamment les études post-autorisation ou les obligations prévues à l'article L. 5121-24 en matière de pharmacovigilance.

L'**article 8** insère deux articles. L'article L. 5121-9-2 indique que le titulaire de l'AMM communique immédiatement à l'ANSM toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché et toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques.

L'**article 9** modifie l'article L. 5124-11 dans un souci de cohérence des textes.

Le chapitre II est relatif à la prescription.

L'**article 10** modifie le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique.

Les définitions de la préparation magistrale et de la préparation hospitalière, prévues à l'article L. 5121-1 sont complétées. Les préparations ne peuvent être réalisées qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou en l'absence d'autorisation temporaire d'utilisation.

L'**article 11** insère un article L. 5121-12-1 qui autorise, de manière temporaire et en l'absence d'alternative thérapeutique, la prescription d'une spécialité pharmaceutique en dehors du champ de son AMM lorsque, soit des recommandations temporaires d'utilisation ont été élaborées par l'ANSM, soit le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Le prescripteur est tenu d'informer le patient de la prescription d'une spécialité pharmaceutique hors des indications pour lesquelles elle est autorisée. Il motive cette prescription dans le dossier médical du patient et porte la mention « hors AMM » sur l'ordonnance.

Cet article prévoit qu'un suivi des patients est mis en place et qu'une extension d'indication ou de modification de l'AMM doit être déposée dans un délai déterminé. Ces engagements sont fixés dans le cadre d'une convention conclue entre le titulaire de l'autorisation ou le titulaire des droits d'exploitation et l'ANSM.

L'article L. 162-4 du code de la sécurité sociale est modifié et prévoit que la mention « prescription hors AMM » dispense du signalement sur l'ordonnance du caractère non remboursable du médicament.

L'**article 12** du projet de loi crée un article L. 5121-1-2 selon lequel la prescription d'une spécialité comporte les principes actifs qu'elle contient désignés par leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, par leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française ou, à défaut, désignés par leur dénomination commune usuelle. Elle peut également comporter le nom de fantaisie de cette spécialité. Si la spécialité comporte plus de trois principes actifs, le nom de fantaisie est mentionné sur l'ordonnance accompagné, le cas échéant, de la dénomination commune des principes actifs.

L'**article 13** modifie le chapitre II du livre VI du livre I^{er} du code de la sécurité sociale.

Il insère un article L. 162-17-4-1 qui permet au Comité économique des produits de santé (CEPS) de conclure avec les entreprises une convention par laquelle elles s'engagent à mettre en œuvre, en direction des prescripteurs, des moyens d'information spécifiques lorsqu'il est constaté un usage trop important de la prescription hors AMM et ce, sans motif légitime, et lorsque cet usage ne repose pas sur des recommandations des autorités sanitaires compétentes.

Le CEPS peut infliger une pénalité financière à l'entreprise qui n'aurait pas respecté ses engagements conventionnels en la matière ou, si une convention n'a pas été conclue, qui n'aurait pas respecté le nouvel article L. 5121-14-3 du code de la santé publique relatif au rôle des entreprises en matière de bon usage des médicaments. Le montant de cette pénalité, qui ne peut dépasser un certain seuil du chiffre d'affaires, est fixé en fonction de l'importance du manquement.

Les règles, délais de procédure et modes de calcul de la pénalité financière ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale sont définis par décret en Conseil d'État.

Le chapitre III du titre III du projet de loi a trait à la délivrance des médicaments. Il comprend un **article 14** qui crée un article L. 5121-14-2 dans le code de la santé publique.

L'article L. 5121-14-2 permet au directeur général de l'ANSM d'interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique ou de la retirer du marché pour l'un des motifs suivants, conformément à la directive 2010/84/UE précitée : le médicament est nocif ; l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ; le rapport entre le bénéfice et les risques n'est pas favorable ; le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ; les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.

Cette décision est sans incidence sur une décision de modification, suspension ou retrait de l'AMM. Dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, le directeur général de l'ANSM peut autoriser la délivrance d'une spécialité pour les patients traités avec cette dernière dans des conditions fixées par voie réglementaire.

Le chapitre IV est relatif aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

L'**article 15** modifie l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et l'article L. 163-17-2 du CSS. Il modifie les conditions d'octroi des ATU nominatives qui sont délivrées pour un patient déterminé.

L'article L. 5121-12 prévoit que l'ATU nominative ne pourra être accordée, pour l'indication sollicitée, que s'il existe une demande d'ATU de cohorte (délivrée pour un groupe de patients) ou d'AMM ou, à défaut,

que des essais cliniques du médicament dans l'indication concernée sont menés sur le territoire français. Deux dérogations sont prévues : lorsqu'une issue fatale à court terme pour le patient est inéluctable ; lorsque la spécialité pharmaceutique a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation si l'indication sollicitée est différente de celle de la spécialité ayant fait l'objet de cet arrêt de commercialisation et qu'il existe de forte présomption d'efficacité et de sécurité.

L'autorisation est délivrée par l'ANSM pour une durée limitée.

À l'exception des dérogations précitées, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est établi entre l'agence et le titulaire des droits d'exploitation. Il recense toute information concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.

Dans les hypothèses dérogatoires, les prescripteurs sont tenus de transmettre à l'agence, au terme de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement des données relatives au suivi des patients.

Le chapitre IV *bis* concerne la prise en charge hors AMM.

L'article L. 163-17-2-1 (**article 16**) prévoit la prise en charge des spécialités pharmaceutiques qui font l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Le chapitre V est relatif à la pharmacovigilance.

Il est composé d'un **article 17** qui ajoute un chapitre I^{er} *bis*, comprenant les articles L. 5121-22 à L. 5121-26, au titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique et modifie l'article L. 5421-6-1 du même code relatif aux sanctions pénales.

L'article L. 5121-22 définit l'objet de la pharmacovigilance qui est de surveiller, d'évaluer, et de gérer le risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 (préparations, produit officinal divisé, allergènes, générateurs, trousse et précurseurs de radionucléides).

L'article L. 5121-23 précise que la mise en œuvre du système de pharmacovigilance est assurée par l'ANSM. Il définit également le système

de pharmacovigilance en transposant ce faisant la directive 2010/84/CE précitée.

L'article L. 5121-24 oblige toute entreprise exploitant un médicament ou un produit à mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi qu'à enregistrer et à déclarer tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit.

L'article L. 5121-25 indique que les professionnels sont tenus de déclarer un effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou un produit dont ils ont connaissance. Sont tenus de déclarer les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. En revanche, les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ont la possibilité de déclarer les effets indésirables.

L'article L. 5121-26 prévoit que les règles applicables à la pharmacovigilance sont déterminées par décret en Conseil d'État, notamment les modalités d'organisations ainsi que les procédures de détection, de recueil et d'analyse des signaux. Cet article permettra de transposer en totalité les dispositions de la directive 2010/84/CE qui nécessitent un décret en Conseil d'État.

Dans un souci de cohérence avec ces nouvelles dispositions, à l'article L. 5121-20, la référence à la pharmacovigilance est abrogée. L'article L. 5421-6-1 complète les sanctions pénales encourues en matière de pharmacovigilance, à l'instar des sanctions pénales prévues en matière de matériovigilance.

Le chapitre VI est relatif à l'information et à la publicité sur le médicament à usage humain.

L'**article 18** adapte le chapitre II « Publicité » du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique.

L'article L. 5122-2 est complété par une référence aux stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute autorité de santé.

L'article L. 5122-3 permet l'interdiction d'une publicité sur un médicament lorsque celle-ci fait l'objet d'une réévaluation du rapport entre le bénéfique et les risques à la suite d'un signalement de pharmacovigilance.

L'article L. 5122-5 est modifié dans un souci de cohérence avec les nouvelles dispositions relatives au contrôle effectuée *a priori* par l'agence de la publicité à l'attention des professionnels de santé.

L'encadrement des campagnes de publicité effectuées pour un vaccin, prévu à l'article L. 5122-6, est précisé. Cet article prévoit que seuls les vaccins figurant sur une liste établie pour des motifs de santé publique par un arrêté du ministre chargé de la santé peuvent faire l'objet de mesures de publicité. En outre, les campagnes de vaccination doivent être conformes aux recommandations du Haut conseil de la santé publique (HCSP) et contenir les mentions minimales obligatoires déterminées par ce dernier.

L'article L. 5122-9 est modifié en vue d'introduire la mise en place d'un contrôle *a priori* pour les mesures de publicité effectuées à l'égard des professionnels de santé en matière de médicaments à usage humain. Celui-ci sera assuré par l'ANSM, à l'instar de ce que l'agence effectue déjà pour les campagnes de publicité à l'attention du public.

Il est inséré un article L. 5122-9-1 en vertu duquel les demandes de visa autorisant les mesures de publicité précitées seront effectuées selon un calendrier et durant une période fixée par décision du directeur général de l'agence.

Une modification de cohérence est introduite à l'article L. 5422-3 fixant des sanctions pénales en matière de publicité et les articles L. 5122-16 (5°), L. 5422-3 et L. 5422-4 sont abrogés.

Il est inséré, à l'**article 19**, une disposition expérimentale au sujet de la visite médicale exercée dans les établissements de santé. Pour une période qui ne peut excéder deux ans, l'information par démarchage ou la prospection pour les produits de santé, effectuée dans ces établissements, a lieu devant plusieurs professionnels de santé. Les modalités pratiques sont définies par convention entre chaque établissement de santé et les industriels. Le Gouvernement réalise une évaluation de cette expérimentation et remet un rapport au Parlement avant le 1^{er} janvier 2013 avec une proposition, le cas échéant, visant à pérenniser le dispositif et à l'étendre aux professionnels de santé exerçant en ville.

L'article L. 162-17-8 du CSS est modifié afin de prévoir la conclusion d'une charte entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM) pour encadrer la pratique de la visite médicale. Cette charte peut habiliter le comité à fixer des objectifs chiffrés, par année, d'évolution de la visite médicale pour certaines classes pharmaco-thérapeutiques. Le montant de cette pénalité, qui ne peut dépasser un certain seuil du chiffre d'affaires, est fixé en fonction de l'importance du manquement. La mise en œuvre de cette disposition est subordonnée à la publication d'un décret en Conseil d'État.

Il est inséré, à l'**article 20**, un article L. 5121-14-3 faisant obligation à l'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique de contribuer au bon usage de cette dernière. Elle est chargée d'informer les professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage et d'en aviser l'agence.

Le chapitre VII est relatif aux logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance.

L'**article 21** complète l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale Il fait peser l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) et à la délivrance (LAD) sur les éditeurs de ces logiciels. Cet article vise à rendre obligatoire, sous peine de sanctions et après une période transitoire, la certification des LAP et des LAD selon des référentiels établis par la Haute autorité de santé. Les missions de la HAS en matière de certification sont étendues au champ des LAD.

Le chapitre VIII concerne les études en santé publique.

L'**article 22** crée un chapitre I^{er} *bis* au sein du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique intitulé « Études en santé publique ». L'article L. 5121-27 prévoit qu'un groupement d'intérêt public, régi par les dispositions de la loi du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration de la qualité du droit, peut autoriser l'accès au système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM, mentionné à l'article L. 161-28-1 du code de la sécurité sociale) ou l'extraction de ses données lorsque la réalisation d'études de pharmacovigilance ou de pharmacoépidémiologie le nécessite. Un décret en Conseil d'État, pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, prévoit, en tant que de besoin, les modalités d'application du présent article.

Le **titre IV** modifie les dispositions relatives aux dispositifs médicaux.

L'**article 23** adapte le titre I^{er} du livre II de la cinquième partie du code de la santé publique en créant un chapitre III intitulé « Publicité » qui vise à encadrer la publicité des dispositifs médicaux, à prévoir le respect d'exigences minimales pour la publicité et un contrôle *a priori* par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les dispositifs médicaux les plus sensibles dont la liste sera fixée par arrêté du ministre chargé de la santé. Il est également prévu que seuls les dispositifs médicaux non remboursables peuvent faire l'objet d'une publicité destinée au public. L'Agence nationale de sécurité du médicament

et des produits de santé sera en mesure de prononcer des sanctions administratives en matière de publicité. Des peines complémentaires sont également prévues en cas de manquements aux obligations en matière de publicité.

L'**article 24** modifie le chapitre V du titre VI du livre I^{er} du code de la sécurité sociale et prévoit de mettre en place un dispositif permettant de s'assurer de la conformité des produits inscrits sur la liste des prestations et produits remboursables relevant de la compétence de l'ANSM, sous description générique aux spécifications techniques minimales. Il prévoit également une pénalité financière fixée par le Comité économique des produits de santé en cas de non respect de ces spécifications techniques minimales.

L'**article 25** permet de renforcer le contrôle, par les agents assermentés de l'assurance maladie, sur la conformité aux règles de facturation et de tarification des produits ou prestations mentionnés aux articles L. 165-1 et L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

L'**article 26** complète le chapitre V du titre VI du livre I^{er} du même code et prévoit la mise en place d'une évaluation par la Haute autorité de santé de certains dispositifs médicaux relevant d'un financement des groupes homogènes de séjours. L'objectif de cette évaluation est de valider leur efficacité clinique, ou de définir des spécifications techniques particulières ou d'apprécier leur efficience par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

Le **titre V** prévoit des dispositions diverses.

L'**article 27** prévoit une habilitation pour le Gouvernement à prendre, par ordonnance, les mesures nécessaires à la transposition de la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil 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. Des mesures d'extension et d'adaptation de la législation applicable aux autres produits de santé mentionnées à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique en matière d'information et de commerce électroniques seront également prévues dans le cadre de cette ordonnance.

L'**article 28** prévoit une habilitation pour le Gouvernement à prendre, par ordonnance, les mesures nécessaires en vue d'harmoniser et de mettre en cohérence les dispositions relatives aux sanctions pénales et

administratives dans le domaine des produits visés à l'article L. 5311-1 ainsi que d'adapter les prérogatives des agents et des autorités chargées de constater les manquements et de mettre en œuvre les sanctions précitées.

L'**article 29** prévoit également une habilitation à prendre, par ordonnance, les mesures nécessaires à l'extension des dispositions du présent projet de loi et à leur adaptation aux îles Wallis et Futuna et, en tant qu'elles relèvent des compétences de l'État, à la Nouvelle-Calédonie et à la Polynésie française.

L'**article 30** prévoit des dispositions transitoires dans les domaines suivants :

- les déclarations publiques d'intérêts ;
- la publication des avantages ;
- les dispositions relatives à l'ANSM ;
- le pouvoir de sanctions administratives financières de celle-ci ;
- la prescription en dénomination commune liée à la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance ;
- les autorisations temporaires d'utilisation ;
- la publicité *a priori* sur les médicaments à usage humain.

PROJET DE LOI

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu l'article 39 de la Constitution,

Décète :

Le présent projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, délibéré en conseil des ministres après avis du Conseil d'État, sera présenté à l'Assemblée nationale par le ministre du travail, de l'emploi et de la santé, qui sera chargé d'en exposer les motifs et d'en soutenir la discussion.

TITRE I^{ER}

TRANSPARENCE DES LIENS D'INTERETS

CHAPITRE I^{ER}

Liens d'intérêts

Article 1^{er}

- ① I. – Le titre V du livre IV de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :
- ② 1° Le titre est intitulé : « Règles déontologiques et expertise sanitaire » ;
- ③ 2° Le chapitre I^{er} est intitulé : « Liens d'intérêts et transparence » ;
- ④ 3° L'article L. 1451-1 est remplacé par les dispositions suivantes :

- ⑤ « *Art. L. 1451-1. – I.* – Les membres des commissions et conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi que les dirigeants, personnels de direction et d’encadrement et les membres des instances collégiales, des commissions et conseils des autorités, agences, organismes et établissements mentionnés aux articles L. 1123-1, L. 1142.22, L. 1222-1, L. 1313-1, L. 1413-2, L. 1415-2, L. 1417-1, L. 1418-1, L. 1431-1, L. 3135-1 et L. 5311-1 du présent code, à l’article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, à l’article 5 de la loi n° 2001-398 du 9 mai 2001 créant une agence française de sécurité sanitaire environnementale et à l’article 13 de la loi n° 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire sont tenus, lors de leur prise de fonctions, d’établir une déclaration d’intérêts.
- ⑥ « Cette déclaration, adressée selon le cas aux ministres, aux directeurs ou aux présidents de ces autorités, agences, organismes ou établissements, mentionne leurs liens directs ou indirects avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques ou les produits entrent dans le champ de compétence de l’instance au sein de laquelle ils siègent, ainsi qu’avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs. Elle est rendue publique. Elle est actualisée, à leur initiative, dès qu’une évolution intervient concernant ces liens d’intérêts.
- ⑦ « Les personnes mentionnées au présent article ne peuvent prendre part aux délibérations et aux votes de ces instances qu’une fois la déclaration souscrite ou actualisée. Ils ne peuvent, sous les peines prévues à l’article 432-12 du code pénal, prendre part ni aux délibérations ni aux votes de ces instances s’ils ont un intérêt direct ou indirect à l’affaire examinée. Ils sont tenus au secret et à la discrétion professionnelle dans les mêmes conditions que celles définies à l’article 26 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires.
- ⑧ « II. – Sont également tenus d’établir la déclaration prévue au I, lors de leur prise de fonction, les agents des autorités, agences, organismes et établissements mentionnés au I dont les missions ou la nature des fonctions le justifient et qui sont mentionnés sur une liste établie par décret en Conseil d’État. » ;
- ⑨ 4° Il est inséré, après l’article L. 1451-1, un article L. 1451-1-1 ainsi rédigé :
- ⑩ « *Art. L. 1451-1-1.* – Les séances des commissions, conseils et instances collégiales mentionnés à l’article L. 1451-1 peuvent être rendues

publiques et leurs débats peuvent être enregistrés et portés sur les sites internet du ministère chargé de la santé et des autorités, agences, organismes ou établissements mentionnés au même article, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale ou relevant du secret médical, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. » ;

- ⑪ 5° L'article L. 1451-2 est ainsi modifié :
- ⑫ a) Au premier alinéa, les mots : « membres des commissions consultatives placées auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale » sont remplacés par les mots : « personnes mentionnées à l'article L. 1451-1 » ;
- ⑬ b) Après la première phrase du second alinéa, il est ajouté une phrase ainsi rédigée : « L'obligation prévue au premier alinéa de l'article L. 4113-13 est étendue aux liens avec les entreprises intervenant dans le domaine de compétence des autorités, agences, organismes et établissements mentionnés au premier alinéa de l'article L. 1451-1. » ;
- ⑭ 6° Après l'article L. 1451-2, il est ajouté un article ainsi rédigé :
- ⑮ « *Art. L. 1451-3.* – Les conditions d'application des dispositions du présent chapitre, et notamment le modèle et le contenu de la déclaration d'intérêts, les conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation, sont fixées par décret en Conseil d'État. » ;
- ⑯ 7° Le chapitre II devient le chapitre IV et l'article L. 1452-1 devient l'article L. 1454-1 ;
- ⑰ 8° Après le chapitre I^{er}, il est inséré un chapitre II ainsi rédigé :

⑱ « *CHAPITRE II*

⑲ « *Expertise sanitaire*

⑳ « *Art. L. 1452-1.* – Une charte de l'expertise sanitaire, approuvée par décret en Conseil d'État, s'applique aux expertises réalisées dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire à la demande du ministre chargé de la santé ou à la demande des autorités, agences, organismes et établissements mentionnés à l'article L. 1451-1. Elle précise les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflits

d'intérêts, les modalités de gestion d'éventuels conflits et les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts.

⑳ « *Art. L. 1452-2.* – Les personnes invitées à apporter leur expertise dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire au ministre chargé de la santé, aux commissions et conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, aux instances consultatives des autorités, agences et établissements mentionnés à l'article L. 1451-1 sans être membres de ces commissions, conseils ou instances déposent au préalable une déclaration d'intérêts.

㉑ « Le modèle et le contenu de cette déclaration, les conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation sont fixés par le décret en Conseil d'État prévu à l'article L. 1451-3. »

㉒ II. – Sont abrogés :

㉓ 1° Le deuxième alinéa de l'article L. 1123-3, le sixième alinéa de l'article L. 1142-22, le troisième alinéa de l'article L. 1142-24-3, le cinquième alinéa de l'article L. 1222-7, l'article L. 1312-5, le premier alinéa de l'article L. 1313-9, les II et III de l'article L. 1313-10, l'article L. 1413-11, l'article L. 1417-7, le premier alinéa et la deuxième phrase du troisième alinéa de l'article L. 1418-6, le premier alinéa de l'article L. 3135-3 ainsi que les sixième et septième alinéas de l'article L. 5323-4 du code de la santé publique ;

㉔ 2° L'article L. 161-44 du code de la sécurité sociale ;

㉕ 3° Le dernier alinéa de l'article 5 de la loi n° 2001-398 du 9 mai 2001 créant une agence française de sécurité sanitaire ;

㉖ 4° Les deux premières phrases du quatrième alinéa de l'article 13 de la loi n° 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire.

㉗ III. – À l'article L. 1313-10 du code de la santé publique, le IV devient le II.

CHAPITRE II

Avantages

Article 2

① I. – Après le chapitre II du titre V du livre IV de la première partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre ainsi rédigé :

② « CHAPITRE III

③ « *Avantages consentis par les entreprises*

④ « *Art. L. 1453-1. – I. – Les entreprises produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou assurant des prestations associées à ces produits sont tenues de rendre publique l'existence des conventions qu'elles concluent avec :*

⑤ « 1° Les professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code ;

⑥ « 2° Les associations de professionnels de santé ;

⑦ « 3° Les étudiants en médecine et en odontologie ;

⑧ « 4° Les associations de patients ;

⑨ « 5° Les établissements de santé relevant de la sixième partie du présent code ;

⑩ « 6° Les fondations, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le secteur des produits ou prestations mentionnés au premier alinéa ;

⑪ « 7° Les organes de presse spécialisée s'adressant principalement aux professionnels de santé.

⑫ « II. – La même obligation s'applique, au-delà d'un seuil fixé par décret, aux avantages en nature ou en espèces que les mêmes entreprises procurent directement ou indirectement aux personnes, associations, établissements, fondations, sociétés, organismes et organes mentionnés au I.

⑬ « III. – Un décret en Conseil d'État fixe les conditions d'application du présent article, la nature des informations qui doivent être rendues

publiques, notamment l'objet et la date des conventions mentionnées au I, ainsi que les délais et modalités de publication et d'actualisation de ces informations. »

- ⑭ II. – L'article L. 4113-6 du même code est ainsi modifié :
- ⑮ 1° Au premier alinéa, avant les mots : « membres des professions médicales », sont ajoutés les mots : « les étudiants en médecine et en odontologie et » ;
- ⑯ 2° Le deuxième alinéa est complété par la phrase suivante : « Il ne s'applique également pas aux avantages prévus par conventions passées entre des étudiants en médecine et en odontologie et des entreprises, lorsque ces conventions ont pour objet des activités de recherche dans le cadre de la préparation d'un diplôme. » ;
- ⑰ 3° Le troisième alinéa est complété par la phrase suivante : « Il en va de même, en ce qui concerne les étudiants en médecine et en odontologie, pour l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, aux manifestations à caractère scientifique auxquelles ceux-ci participent, dès lors que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable et limitée à l'objectif scientifique principal de la manifestation. »

CHAPITRE III

Sanctions pénales

Article 3

- ① I. – Après l'article L. 1454-1 du même code, sont insérés quatre articles ainsi rédigés :
- ② « *Art. L. 1454-2.* – Est puni de 30 000 € d'amende le fait pour les personnes mentionnées à l'article L. 1451-1 d'omettre sciemment, dans les conditions fixées par ce même article, d'établir ou de modifier une déclaration d'intérêts afin d'actualiser les données qui y figurent ou de fournir une information mensongère qui porte atteinte à la sincérité de la déclaration.
- ③ « *Art. L. 1454-3.* – Est puni de 45 000 € d'amende le fait pour les entreprises produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou assurant les prestations associées à ces produits d'omettre sciemment de rendre publics l'existence des conventions

mentionnées à l'article L. 1453-1, conclues avec les professionnels de santé, les associations de professionnels de santé, les étudiants en médecine et en odontologie, les associations de patients, les établissements de santé, les fondations, les sociétés savantes, les organes de presse spécialisée, et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs, ainsi que les avantages, mentionnés au même article, qu'elles leur procurent.

- ④ « *Art. L. 1454-4.* – Pour les infractions mentionnées au présent chapitre, les personnes physiques encourent également les peines complémentaires suivantes :
- ⑤ « 1° La diffusion de la décision de condamnation et celle d'un ou plusieurs messages informant le public de cette décision, dans les conditions prévues à l'article 131-35 du code pénal ;
- ⑥ « 2° L'affichage de la décision prononcée, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 131-35 du même code ;
- ⑦ « 3° L'interdiction des droits civiques selon les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;
- ⑧ « 4° L'interdiction d'exercer une fonction publique ou une profession commerciale ou industrielle selon les modalités prévues par l'article 131-27 du code pénal ;
- ⑨ « 5° L'interdiction de fabriquer, de conditionner, d'importer, de mettre sur le marché les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 pour une durée maximum de cinq ans.
- ⑩ « *Art. L. 1454-5.* – Les personnes morales déclarées pénalement responsables, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, des infractions prévues au présent chapitre encourent, outre l'amende suivant les modalités prévues par l'article 131-38, les peines prévues par les 2° à 9° de l'article 131-39 du même code. »
- ⑪ II. – À l'article L. 4163-1 du même code, après les mots : « L. 4163-4 », sont ajoutés les mots : « et à l'article L. 4221-17 ».
- ⑫ III. – Le premier alinéa de l'article L. 4163-2 du même code est ainsi modifié :
- ⑬ 1° Après les mots : « des professions médicales mentionnées au présent livre », sont ajoutés les mots : « et les étudiants en médecine et en odontologie » ;

- ⑭ 2° Après les mots : « en espèces », sont ajoutés les mots : « au-delà du seuil mentionné à l'article L. 1453-1, ».

TITRE II

GOVERNANCE DES PRODUITS DE SANTE

Article 4

- ① I. – L'article L. 5311-1 du même code est ainsi modifié :
- ② 1° Le premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :
- ③ « I. – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public de l'État.
- ④ « II. – L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques. » ;
- ⑤ 2° Après le 19°, il est créé un III qui regroupe l'ensemble des alinéas suivants ;
- ⑥ 3° La première phrase du deuxième alinéa du III résultant du 2° est supprimée ;
- ⑦ 4° L'avant-dernier alinéa du III résultant du 2° est supprimé.
- ⑧ II. – L'article L. 5311-2 du même code est ainsi modifié :
- ⑨ 1° À la fin du 3°, il est ajoutée une phrase ainsi rédigée : « elle apporte l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration et à la mise en œuvre des plans de santé publique ; »
- ⑩ 2° Il est ajouté un 6° et un 7° ainsi rédigés :
- ⑪ « 6° Encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance ;
- ⑫ « 7° Accède, à sa demande, et dans des conditions préservant la confidentialité des données à l'égard des tiers, aux informations nécessaires

à l'exercice de ses missions qui sont détenues par toute personne physique ou morale sans que puisse lui être opposé le secret médical, le secret professionnel ou le secret en matière industrielle et commerciale. »

- ⑬ III. – L'article L. 5312-4 du même code est ainsi modifié :
- ⑭ 1° Après les mots : « L. 5312-3 », sont insérés les mots : « , ainsi que dans tous les cas où l'intérêt de la santé publique l'exige » ;
- ⑮ 2° Après les mots : « opinion publique », sont insérés les mots : « et les professionnels de santé » ;
- ⑯ 3° Il est ajoutée une phrase ainsi rédigée : « Ces mesures et leur coût sont, le cas échéant, à la charge de la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation du ou des produits concernés. »
- ⑰ IV. – Aux articles L. 1121-1, L. 1121-3, L. 1121-15, L. 1123-14, L. 1125-1, L. 1125-2, L. 1125-3, L. 1161-5, L. 1221-8, L. 1221-8-2, L. 1221-13, L. 1222-1, L. 1222-3, L. 1223-2, L. 1223-3, L. 1223-5, L. 1223-6, L. 1235-5, L. 1241-1, L. 1242-1, L. 1243-2, L. 1243-3, L. 1243-5, L. 1243-6, L. 1245-1, L. 1245-5, L. 1245-6, L. 1261-2, L. 1271-8, L. 1413-4, L. 1421-3, L. 1435-7, L. 1522-4, L. 1525-4, L. 1541-4, L. 1542-9, L. 1543-3, L. 2133-1, L. 2151-7, L. 2323-1, L. 3114-1, L. 3421-5, L. 4151-4, L. 4163-1, L. 4211-6, L. 4211-8, L. 4211-9, L. 4222-7, L. 4232-7, L. 4232-8, L. 4311-1, L. 4314-2, L. 4323-2, L. 4344-1, L. 5121-1, L. 5121-5, L. 5121-7, L. 5121-8, L. 5121-9, L. 5121-9-1, L. 5121-10, L. 5121-10-2, L. 5121-12, L. 5121-14-1, L. 5121-15, L. 5121-17, L. 5121-18, L. 5121-20, L. 5122-5, L. 5122-6, L. 5122-9, L. 5122-15, L. 5124-3, L. 5124-6, L. 5124-11, L. 5124-13, L. 5124-18, L. 5125-1, L. 5125-23-1, L. 5126-1, L. 5126-2, L. 5131-2, L. 5131-5, L. 5131-7, L. 5132-7-2, L. 5131-7-3, L. 5131-9, L. 5138-3, L. 5138-4, L. 5138-5, L. 5139-1, L. 513-10-3, L. 5211-2, L. 5211-3, L. 5211-4, L. 5211-5-2, L. 5211-6, L. 5212-1, L. 5212-2, L. 5221-6, L. 5221-2, L. 5221-7, L. 5222-2, L. 5222-3, L. 5232-4, L. 5311-1, L. 5414-1, L. 5422-4, L. 5431-1, L. 5431-2, L. 5431-6, L. 5461-2, L. 5462-1, L. 5462-2, L. 5511-4, L. 5521-1-1, L. 5521-6, L. 5523-1, L. 5541-2, L. 6211-3, L. 6211-22, L. 6221-6, L. 6221-9, L. 6221-11 et L. 6231-1 du code de la santé publique, dans l'intitulé du livre III de la cinquième partie du même code, aux articles L. 161-37, L. 161-39, L. 162-4-2, L. 162-12-15, L. 162-17-2-1, L. 162-17-4, L. 162-22-7-2 et L. 165-5 du code de la sécurité sociale, à l'article L. 221-10 du code de la consommation, à l'article L. 234-2 du code rural et de la pêche maritime et aux articles L. 521-12 et L. 521-14 du code de l'environnement, les mots : « l'Agence

française de sécurité sanitaire des produits de santé » sont remplacés par les mots : « l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

⑮ V. – Il est inséré, après l'article L. 5312-4 du code de la santé publique, un article ainsi rédigé :

⑯ « *Art. L. 5312-4-1.* – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prononce, à l'encontre des personnes physiques ou morales produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou assurant les prestations associées à ces produits des amendes administratives qui peuvent être assorties d'astreintes journalières, dans les cas prévus par la loi et, le cas échéant, par décret en Conseil d'État.

⑰ « L'agence met préalablement en demeure la personne physique ou morale concernée de présenter ses observations et de régulariser la situation, au besoin en assortissant cette mise en demeure d'une astreinte. En cas de constatation d'un manquement au titre du 7° de l'article L. 5421-8, l'agence peut prononcer une interdiction de la publicité, après que l'entreprise concernée a été mise en demeure.

⑱ « Le montant maximum de l'amende et de l'astreinte est fixé, pour chaque cas prévu, par la loi. Il est proportionné à la gravité des manquements constatés.

⑳ « Les amendes mentionnées au présent article sont versées au Trésor et sont recouvrées comme les créances de l'État étrangères à l'impôt et au domaine. »

㉑ VI. – Le livre IV de la cinquième partie du même code est intitulé « Sanctions pénales et financières ».

㉒ VII. – Après l'article L. 5421-7 sont ajoutés quatre articles ainsi rédigés :

㉓ « *Art. L. 5421-8.* – Constituent un manquement soumis à sanction financière :

㉔ « 1° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit, ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 de méconnaître l'obligation de mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance en vue de recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique ;

- ②7 « 2° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit, ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6, ayant eu connaissance d'un effet indésirable suspecté, de s'abstenir de le signaler sans délai selon les modalités définies par voie réglementaire à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- ②8 « 3° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit, ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6, de méconnaître, en matière de pharmacovigilance, l'obligation de transmission du rapport périodique actualisé ou de maintien en continu de la présence d'une personne responsable ;
- ②9 « 4° Le fait pour le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5121-8 ;
- ③0 « 5° Le fait pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées à l'article L. 5121-8-1. Lorsque ce manquement est également susceptible de faire l'objet d'une pénalité financière au titre du 4 bis de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, les pénalités peuvent se cumuler dans la limite du montant le plus élevé de l'une des sanctions encourues ;
- ③1 « 6° Le fait pour une entreprise de ne pas communiquer un arrêt de commercialisation, une interdiction ou une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit est mis sur le marché ainsi que toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou du produit concerné ou de ne pas transmettre dans les délais requis les données demandées par l'agence en application de l'article L. 5121-9-3 ;
- ③2 « 7° Le fait pour toute personne d'effectuer auprès du public ou des professionnels de santé toute publicité sur les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12 ;
- ③3 « 8° Le fait pour toute personne de ne pas transmettre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans les délais impartis les informations mentionnées à l'article L. 5121-12 ;
- ③4 « 9° Le fait, pour l'entreprise, de ne pas respecter les obligations prévues au second alinéa de l'article L. 5121-14-3 lorsqu'aucune convention entre le comité économique des produits de santé et l'entreprise

n'a été conclue en application de l'article L. 162-17-4-1 du code de la sécurité sociale ;

- ③⑤ « 10° Le fait pour le fabricant de dispositifs médicaux ou son mandataire, ainsi que toute personne qui se livre à la fabrication, la distribution, l'importation de dispositifs médicaux, de diffuser une publicité auprès du public pour des dispositifs médicaux remboursés, pris en charge ou financés, même partiellement, par les régimes obligatoires d'assurance maladie ;
- ③⑥ « 11° Le fait pour le fabricant de dispositifs médicaux ou son mandataire, ainsi que toute personne qui se livre à la fabrication, la distribution, l'importation de dispositifs médicaux, de diffuser une publicité sans avoir sollicité l'autorisation préalable dans les conditions définies à l'article L. 5213-4.
- ③⑦ « *Art. L. 5421-9.* – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut prononcer une amende administrative à l'encontre de l'auteur d'un manquement mentionné à l'article L. 5421-8.
- ③⑧ « Elle peut assortir cette amende d'une astreinte journalière qui ne peut être supérieure à 1 000 € par jour lorsque l'auteur du manquement ne s'est pas conformé à ses prescriptions à l'issue du délai fixé par une mise en demeure.
- ③⑨ « Le montant de l'amende administrative ne peut être supérieur à 500 000 € pour les manquements mentionnés à l'article L. 5421-8.
- ④⑩ « *Art. L. 5421-10.* – Pour les infractions pénales mentionnées au présent titre, les personnes physiques encourent également les peines complémentaires suivantes :
- ④⑪ « 1° L'affichage ou la diffusion de la décision prononcée, dans les conditions prévues par l'article 131-35 du code pénal ;
- ④⑫ « 2° L'interdiction temporaire ou définitive d'exercer une ou plusieurs professions régies par le présent code ou toute autre activité professionnelle ou sociale à l'occasion de l'exercice de laquelle l'infraction a été commise, suivant les modalités prévues par l'article 131-27 du code pénal ;
- ④⑬ « 3° La confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou de la chose qui en est le produit, conformément à l'article 131-21 du code pénal.

- ④④ « *Art. L. 5421-11.* – Les personnes morales déclarées pénalement responsables, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, des infractions prévues au présent titre, encourent, outre l'amende suivant les modalités prévues par l'article 131-38, les peines prévues par les 2° à 9° de l'article 131-39. »
- ④⑤ VIII. – L'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :
- ④⑥ 1° Au dixième alinéa, les mots : « Lorsqu'une mesure d'interdiction de publicité a été prononcée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé » sont remplacés par les mots : « Lorsqu'un retrait de visa de publicité a été prononcé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » ;
- ④⑦ 2° Au onzième alinéa, les mots : « de la publicité interdite » sont remplacés par les mots : « du retrait de visa de publicité » et les mots : « d'interdiction » sont remplacés par les mots : « de retrait de visa » ;
- ④⑧ 3° Au douzième alinéa, les mots : « la mesure d'interdiction » sont remplacés par les mots : « le retrait de visa de publicité » ;
- ④⑨ 4° Au seizième alinéa, les mots : « d'une mesure d'interdiction de publicité » sont remplacés par les mots : « d'un retrait de visa de publicité ».

Article 5

- ① I. – Le deuxième alinéa de l'article L. 5322-1 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :
- ② « Le conseil d'administration est composé, outre son président, des membres suivants :
- ③ « 1° Des représentants de l'État ;
- ④ « 2° D'un député et d'un sénateur ;
- ⑤ « 3° Des représentants des caisses nationales d'assurance maladie ;
- ⑥ « 4° Des représentants des entreprises fournissant les produits de santé ;

- ⑦ « 5° Des représentants des professionnels de santé autorisés à prescrire et à dispenser ;
- ⑧ « 6° Des représentants d'associations agréées au titre de l'article L. 1114-1 ;
- ⑨ « 7° Des personnalités qualifiées ;
- ⑩ « 8° Des représentants du personnel de l'agence.
- ⑪ « Les droits de vote sont répartis pour moitié entre les membres mentionnés au 1° et pour moitié entre les autres membres du conseil d'administration. Le président a voix prépondérante en cas de partage égal des voix. »
- ⑫ II. – Le titre II du livre III de la cinquième partie du même code est complété par un chapitre ainsi rédigé :
- ⑬ « *CHAPITRE IV*
- ⑭ « *Commissions*
- ⑮ « *Art. L. 5324-1.* – L'agence rend publics l'ordre du jour, les comptes rendus, assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale ou relevant du secret médical, des réunions des commissions d'expertise mentionnées à l'article L. 1451-1.
- ⑯ « Les modalités d'application de l'alinéa précédent et notamment les conditions de la publicité sont fixées par décret en Conseil d'État. »
- ⑰ III. – L'article L. 1413-8 du même code est ainsi modifié :
- ⑱ 1° Au premier alinéa, les mots : « composé dans les conditions prévues à l'article L. 5322-1 » sont supprimés ;
- ⑲ 2° Après le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :
- ⑳ « Le conseil d'administration comprend, outre son président, pour moitié des représentants de l'État et pour moitié des personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence dans les domaines entrant dans les missions de l'institut et des représentants du personnel. »

TITRE III

LE MEDICAMENT À USAGE HUMAIN

CHAPITRE I^{ER}

L'autorisation de mise sur le marché

Article 6

- ① I. – Le premier alinéa de l'article L. 5121-8 du même code est complété par les mots : « , notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation ».
- ② II. – Après le même article, il est inséré un article L. 5121-8-1 ainsi rédigé :
- ③ « *Art. L. 5121-8-1.* – Après délivrance de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État, exiger du titulaire de l'autorisation qu'il effectue :
- ④ « 1° Des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité présentés par un médicament autorisé ;
- ⑤ « 2° Des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. »

Article 7

- ① Le quatrième alinéa de l'article L. 5121-9 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :
- ② « L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est suspendue, retirée ou modifiée dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'État et notamment pour l'un des motifs suivants :
- ③ « 1° Le médicament est nocif ;
- ④ « 2° L'effet thérapeutique fait défaut ;

- ⑤ « 3° Le rapport entre le bénéfice et les risques n'est pas favorable ;
- ⑥ « 4° La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- ⑦ « 5° Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas les conditions prévues à l'article L. 5121-8 ou les obligations qui lui sont imposées conformément aux articles L. 5121-8-1 et L. 5121-24.
- ⑧ « L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques. »

Article 8

- ① Après l'article L. 5121-9-1, sont insérés deux articles ainsi rédigés :
- ② « *Art. L. 5121-9-2.* – Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament à usage humain est mis sur le marché et toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament à usage humain concerné.
- ③ « *Art. L. 5121-9-3.* – Afin de pouvoir évaluer en continu le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que ce rapport reste favorable. »

Article 9

Au troisième alinéa de l'article L. 5124-11 du même code, après les mots : « de santé publique », sont ajoutés les mots : « ou dont l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été renouvelée pour les mêmes raisons ».

CHAPITRE II

La prescription

Article 10

- ① L'article L. 5121-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :
- ② 1° Au 1°, après les mots : « malade déterminé », sont ajoutés les mots : « , en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou de l'absence d'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-12 » ;
- ③ 2° Au 2°, après les mots : « en raison de l'absence », sont ajoutés les mots : « d'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-12 ou de l'absence ».

Article 11

- ① I. – Après l'article L. 5121-12, il est inséré un article ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 5121-12-1. – I. – Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :*
- ③ « 1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation, établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- ④ « 2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- ⑤ « II. – Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché et porte sur l'ordonnance la mention « prescription hors AMM ».
- ⑥ « Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.
- ⑦ « III. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont établies après information du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

- ⑧ « Ces recommandations sont assorties d'un recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation du médicament par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise exploitant la spécialité, dans des conditions précisées par une convention conclue avec l'agence. La convention peut comporter l'engagement, pour le titulaire de l'autorisation, de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de cette autorisation. »
- ⑨ II. – L'article L. 162-4 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa ainsi rédigé :
- ⑩ « Pour les spécialités pharmaceutiques mentionnées au 1°, l'inscription de la mention « prescription hors AMM » prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique dispense de signaler leur caractère non remboursable. »

Article 12

- ① Après l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 5121-1-2 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L.5121-1-2.* – La prescription d'une spécialité pharmaceutique contenant jusqu'à trois principes actifs mentionne ces principes actifs, désignés par leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française. En l'absence de telles dénominations, elle mentionne leur dénomination commune usuelle. Elle peut également mentionner le nom de fantaisie de la spécialité.
- ③ « Si la spécialité comporte plus de trois principes actifs, son nom de fantaisie est mentionné sur l'ordonnance, qui peut également mentionner la dénomination commune des principes actifs. »

Article 13

- ① Après l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, il est inséré un article L. 162-17-4-1 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 162-17-4-1.* – I. – Les conventions mentionnées à l'article L. 162-17-4 peuvent comporter l'engagement de l'entreprise de mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications de leur autorisation de mise sur le marché, lorsque

cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes.

- ③ « Ces moyens consistent notamment en des actions d'information spécifiques mises en œuvre par l'entreprise en direction des prescripteurs.
- ④ « II. – En cas de manquement d'une entreprise à un engagement souscrit en application du I, le Comité économique des produits de santé peut prononcer, après que l'entreprise a été mise en mesure de présenter ses observations, une pénalité financière à l'encontre de cette entreprise. La pénalité est reconductible chaque année, dans les mêmes conditions, en cas de persistance du manquement.
- ⑤ « Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise au titre du ou des médicaments objets de l'engagement souscrit, durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de l'importance du manquement.
- ⑥ « La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Son produit est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L. 138-8. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.
- ⑦ « Les règles et délais de procédure, les modes de calcul de la pénalité financière, ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale, sont définis par décret en Conseil d'État. »

CHAPITRE III

La délivrance des médicaments

Article 14

- ① Il est inséré, après l'article L. 5121-14-1 du code de la santé publique, un article L. 5121-14-2 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 5121-14-2.* – I. – Sans préjudice des décisions de modification, de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, dans l'intérêt de la santé publique, interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique et la retirer du marché dans des conditions

déterminées par décret en Conseil d'État et notamment pour l'un des motifs suivants :

- ③ « 1° Le médicament est nocif ;
- ④ « 2° L'effet thérapeutique du médicament fait défaut ;
- ⑤ « 3° Le rapport entre le bénéfice et les risques n'est pas favorable ;
- ⑥ « 4° Le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- ⑦ « 5° Les contrôles sur le médicament ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.
- ⑧ « II. – L'agence peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication le nécessitant.
- ⑨ « Pour une spécialité pharmaceutique dont la délivrance a été interdite ou qui a été retirée du marché, l'agence peut, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance de la spécialité à des patients qui sont déjà traités avec elle, dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'État. »

CHAPITRE IV

L'autorisation temporaire d'utilisation

Article 15

- ① L'article L. 5121-12 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :
- ② « *Art. L. 5121-12.* – I. – Les dispositions des articles L. 5121-8 et L. 5121-9-1 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque l'initiation du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :
- ③ « *a)* L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché qui a

été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé ;

- ④ « *b*) Ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Le médecin prescripteur doit justifier que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 a reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical.
- ⑤ « II. – L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament dans le cas prévu au *a* ou à la demande du médecin prescripteur dans le cas prévu au *b*.
- ⑥ « III. – Une demande au titre du *b* n'est recevable que si le médicament a également fait l'objet, dans l'indication sollicitée, d'une demande au titre du *a* ou s'il a fait l'objet d'une demande autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments ou, à défaut, si des essais cliniques sont conduits sur le médicament dans l'indication sollicitée sur le territoire national.
- ⑦ « En cas de rejet de l'une de ces demandes, l'autorisation mentionnée au *b* accordée sur son fondement est retirée pour les indications sollicitées dans la demande.
- ⑧ « IV. – Par dérogation aux dispositions du III, une autorisation demandée au titre du *b* peut être accordée dans l'un des cas suivants :
- ⑨ « 1° Lorsqu'une issue fatale à court terme pour le patient est, en l'état des thérapeutiques disponibles, inéluctable ;

- ⑩ « 2° Lorsque la spécialité pharmaceutique a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée.
- ⑪ « V. – Sauf si elle est accordée conformément aux dispositions du IV, l'autorisation est subordonnée à la conclusion, entre l'agence et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations concernant l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisé.
- ⑫ « Pour les médicaments autorisés au titre du IV, les prescripteurs transmettent à l'agence, à l'expiration de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement, des données de suivi des patients traités. La nature de ces données est précisée par l'autorisation.
- ⑬ « VI. – L'autorisation mentionnée au I peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique ».

CHAPITRE V

La prise en charge hors autorisation de mise sur le marché

Article 16

- ① L'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :
- ② 1° La première phrase est remplacée par les dispositions suivantes :
- ③ « Lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour le traitement d'une affection de longue durée remplissant les conditions prévues au 3° ou au 4° de l'article L. 322-3 ou d'une maladie rare telle que définie par le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. La spécialité, le produit ou la prestation doivent figurer dans un avis ou une

recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la Haute Autorité de santé, après consultation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique à l'exception des spécialités pharmaceutiques faisant déjà l'objet, dans l'indication concernée, d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du même code. » ;

- ④ 2° À la troisième phrase du premier alinéa, avant les mots : « L'arrêté peut fixer les conditions », sont insérés les mots : « En accord, le cas échéant, avec la recommandation temporaire d'utilisation mentionnée ci-dessus et la convention afférente conclue entre l'entreprise et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ».

CHAPITRE VI

La pharmacovigilance

Article 17

- ① I. – Après le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre ainsi rédigé :

② « CHAPITRE I^{ER} BIS

③ « **Pharmacovigilance**

- ④ « Art. L. 5121-22. – La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1.

- ⑤ « Art. L. 5121-23. – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine.

- ⑥ « *Art. L. 5121-24.* – Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou un produit mentionnés à l'article L. 5121-1 est tenu de respecter les obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et en particulier de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi que d'enregistrer, de déclarer et de suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont il a connaissance et de mettre en place des études post-autorisation dans les délais impartis.
- ⑦ « *Art. L. 5121-25.* – Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.
- ⑧ « Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.
- ⑨ « *Art. L. 5121-26.* – Les règles applicables à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments et sur les produits mentionnés à l'article L. 5121-1 sont déterminées par décret en Conseil d'État, notamment ses modalités d'organisation ainsi que les procédures de détection, de recueil et d'analyse des signaux. »
- ⑩ II. – À l'article L. 5121-20 du même code, le 13° est supprimé.
- ⑪ III. – L'article L. 5421-6-1 du même code est remplacé par les dispositions suivantes :
- ⑫ « *Art. L. 5421-6-1.* – Est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1, ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6, de méconnaître les obligations de signalement d'un effet indésirable grave suspecté dont il a eu connaissance. »

CHAPITRE VII

Information et publicité sur le médicament à usage humain

Article 18

- ① I. – Le second alinéa de l'article L. 5122-2 du même code est complété par les mots : « et respecter les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé ».
- ② II. – L'article L. 5122-3 du même code est complété par un alinéa ainsi rédigé :
- ③ « La publicité pour un médicament est interdite lorsque ce médicament fait l'objet d'une réévaluation du rapport entre le bénéfice et les risques à la suite d'un signalement de pharmacovigilance. »
- ④ III. – À l'article L. 5122-5 du même code, après les mots : « L. 5122-8 », sont insérés les mots : « , L. 5122-9 » et les mots : « aux articles L. 5122-9 et » sont remplacés par les mots : « à l'article ».
- ⑤ IV. – Les troisième, quatrième, cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5122-6 du même code sont remplacés par les dispositions suivantes :
- ⑥ « Par dérogation au premier alinéa, les campagnes publicitaires pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-2 ou pour des vaccins soumis à prescription médicale ou remboursables peuvent s'adresser au public.
- ⑦ « Les campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour des vaccins mentionnés à l'alinéa précédent ne sont autorisées que si les conditions suivantes sont réunies :
- ⑧ 1° Ils figurent sur une liste de vaccins établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du Haut Conseil de la santé publique ;
- ⑨ 2° Le contenu de ces campagnes publicitaires est conforme à l'avis du Haut Conseil de la santé publique et est assorti, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires déterminées par cette instance. Ces mentions sont reproduites in extenso, sont facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné, sont

sans renvoi et sont en conformité avec des caractéristiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

- ⑩ V. – L'article L. 5122-9 du même code est remplacé par les dispositions suivantes :
- ⑪ « *Art. L. 5122-9.* – La publicité pour un médicament auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art est soumise à une autorisation préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dénommée visa de publicité.
- ⑫ « Ce visa est délivré pour une durée qui ne peut excéder la durée de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments soumis à cette autorisation.
- ⑬ « En cas de méconnaissance des dispositions des articles L. 5122-2 ou L. 5122-3, le visa peut être suspendu en cas d'urgence ou retiré par décision motivée de l'agence.
- ⑭ « Toute publicité auprès des professionnels de santé pour des vaccins est assortie, de façon clairement identifiée et sans renvoi, des recommandations in extenso de l'avis du Haut Conseil de la santé publique ».
- ⑮ VI. – Il est inséré, après le même article, un article L. 5122-9-1 ainsi rédigé :
- ⑯ « *Art. L. 5122-9-1.* – Les demandes de visa prévues à l'article L. 5122-9 sont effectuées selon un calendrier et durant une période déterminés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »
- ⑰ VII. – Le 5° de l'article L. 5122-16, l'article L. 5422-3 et l'article L. 5422-4 du même code est sont abrogés.
- ⑱ VIII. – L'article L. 5422-6 du même code est ainsi modifié :
- ⑲ 1° Au premier alinéa, après le mot : « public », sont ajoutés les mots : « et des professionnels de santé » ;
- ⑳ 2° Au 2°, les mots : « à l'article L. 5122-8 » sont remplacés par les mots : « aux articles L. 5122-8 et L. 5122-9 ».

Article 19

- ① I. – À titre expérimental et pour une période ne pouvant excéder deux ans, l'information par démarchage ou la prospection pour les produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 effectuée dans les établissements de santé par l'une des personnes mentionnées aux articles L. 5122-11 et L. 5122-12 du code de la santé publique ne peut avoir lieu que devant plusieurs professionnels de santé, dans les conditions définies par conventions conclues entre chaque établissement de santé et les entreprises concernées.
- ② Avant le 1^{er} janvier 2013, le Gouvernement présente au Parlement un rapport dressant le bilan de l'expérimentation prévue à l'alinéa précédent. Ce rapport peut proposer les évolutions législatives découlant du bilan, notamment en ce qui concerne la pérennisation des dispositions en cause ainsi que leur éventuelle adaptation à la médecine de ville.
- ③ II. – L'article L. 162-17-8 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :
- ④ 1° Le second alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée : « À cet effet, le Comité économique des produits de santé peut fixer, par décision, des objectifs annuels chiffrés d'évolution de ces pratiques, le cas échéant pour certaines classes pharmaco-thérapeutiques. » ;
- ⑤ 2° L'article est complété par trois alinéas ainsi rédigés :
- ⑥ « Le Comité économique des produits de santé peut fixer, après que l'entreprise a été mise en mesure de présenter ses observations, une pénalité financière à l'encontre de l'entreprise qui n'a pas respecté les décisions du comité mentionnées au deuxième alinéa prises à son égard. Le montant de la pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le ou les produits considérés. La pénalité est déterminée en fonction de la gravité du manquement constaté.
- ⑦ « La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Son produit est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L. 138-8. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.

- ⑧ « Les règles de procédure et le mode de calcul applicables à cette pénalité ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale sont déterminés par décret en Conseil d'État. »

Article 20

- ① Après l'article L. 5121-14-2 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 5121-14-3, ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 5121-14-3.* – L'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, des recommandations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12-1, de son autorisation temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 5121-12, de son enregistrement mentionnés aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17.
- ③ « Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini à l'alinéa précédent et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

CHAPITRE VIII

Les logiciels d'aide à la prescription et à la Dispensation

Article 21

- ① L'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :
- ② 1° Au second alinéa, les mots : « À compter du 1^{er} janvier 2006, » sont supprimés et les mots : « un organisme accrédité » sont remplacés par les mots : « des organismes certificateurs accrédités par le Comité français d'accréditation ou par l'organisme compétent d'un autre État membre de l'Union européenne » ;
- ③ 2° L'article est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

- ④ « La procédure de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale mentionnée au premier alinéa participe à l'amélioration des pratiques de prescription médicamenteuse. Elle garantit la conformité du logiciel à des exigences minimales en termes de sécurité, de conformité et d'efficacité de la prescription.
- ⑤ « La Haute Autorité de santé est également chargée d'établir la procédure de certification des logiciels d'aide à la dispensation. Cette procédure participe à l'amélioration des pratiques de dispensation officinale. Elle garantit la conformité du logiciel d'aide à la dispensation à des exigences minimales en termes de sécurité et de conformité de la dispensation.
- ⑥ « Les certifications prévues aux deux alinéas précédents sont rendues obligatoires pour tout logiciel dont au moins une des fonctionnalités est de proposer une aide à l'édition des prescriptions médicales ou une aide à la dispensation des médicaments dans des conditions prévues par décret en Conseil d'État et au plus tard le 1^{er} janvier 2015. »

CHAPITRE IX

Les études en santé publique

Article 22

- ① Après le chapitre 1^{er} bis du titre II du livre 1^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre ainsi rédigé :
- ② « CHAPITRE 1^{ER} TER
- ③ « *Études en santé publique*
- ④ « Art. L. 5121-27. – Lorsque la réalisation d'études, notamment de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie, rend nécessaire un accès au système national d'information inter régimes de l'assurance maladie mentionné à l'article L. 161-28-1 du code de la sécurité sociale ou une extraction de ses données, l'accès ou l'extraction peuvent être autorisés par un groupement d'intérêt public constitué à cette fin et régi par les dispositions du chapitre II de la loi n° 2011-525 du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration de la qualité du droit.
- ⑤ « L'autorisation est accordée en fonction des finalités poursuivies par ces études et de la contribution qu'elles sont susceptibles d'apporter, par

leur qualité scientifique et dans le respect de la protection des données personnelles, notamment du secret médical, à la santé publique ou à l'efficacité des dépenses d'assurance maladie.

- ⑥ « Un décret en Conseil d'État, pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, fixe les modalités d'application du présent article. »

TITRE IV

DISPOSITIFS MEDICAUX

Article 23

- ① I. – Le titre I^{er} du livre II de la cinquième partie du code de la santé publique est complété par un chapitre ainsi rédigé :

② « *CHAPITRE III*

③ « *Publicité*

- ④ « *Art. L. 5213-1. – I. – On entend par publicité pour les dispositifs médicaux au sens de l'article L. 5211-1 toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.*

⑤ « II. – Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

⑥ « 1° L'étiquetage et la notice d'instructions des dispositifs médicaux ;

⑦ « 2° La correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un dispositif médical particulier ;

⑧ « 3° Les informations relatives aux mises en garde, aux précautions d'emploi et les effets indésirables relevés dans le cadre de la matériovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le dispositif médical ;

- ⑨ « 4° Les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un dispositif médical.
- ⑩ « *Art. L. 5213-2.* – La publicité définie à l'article L. 5213-1 porte sur les dispositifs médicaux qui respectent les obligations fixées à l'article L. 5211-3.
- ⑪ « La publicité définit de façon objective le produit, le cas échéant ses performances et sa conformité aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé, telles qu'elles sont attestées par le certificat mentionné à l'article L. 5211-3 et favorise son bon usage.
- ⑫ « La publicité ne peut être ni trompeuse ni présenter un risque pour la santé publique.
- ⑬ « *Art. L. 5213-3.* – Ne peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du public les dispositifs médicaux pris en charge ou financés, même partiellement, par les régimes obligatoires d'assurance maladie.
- ⑭ « *Art. L. 5213-4.* – La publicité de certains dispositifs médicaux, présentant un degré important de risque pour la santé humaine et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, est soumise à une autorisation préalable délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- ⑮ « Cette autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans renouvelable.
- ⑯ « Cette autorisation peut être suspendue ou retirée par décision motivée de l'agence.
- ⑰ « *Art. 5213-5.* – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, dans les conditions fixées par l'article L. 5312-3-1, mettre en demeure la personne concernée de retirer la publicité, de présenter ses observations et de régulariser la situation, au besoin en assortissant cette mise en demeure d'une astreinte. Elle peut prononcer une interdiction de la publicité, après que l'entreprise concernée a été mise en demeure.
- ⑱ « *Art. L. 5213-6.* – Les dispositions du présent chapitre ne s'appliquent pas aux produits mentionnés aux articles L. 5134-1 et L. 5134-2.

- ⑲ « *Art. L. 5213-7.* – Les modalités d’application du présent chapitre sont fixées par décret en Conseil d’État. »
- ⑳ II. – Après l’article L. 5461-5 du même code, sont ajoutés trois articles ainsi rédigés :
- ㉑ « *Art. L. 5461-6.* – Est puni de deux ans d’emprisonnement et de 30 000 euros d’amende le fait pour les fabricants de dispositifs médicaux ou leurs mandataires, ainsi que pour toute personne qui se livre à la fabrication, la distribution, l’importation de dispositifs médicaux, de réaliser ou diffuser :
- ㉒ « 1° Une publicité de caractère trompeur ou de nature à porter atteinte à la santé publique ;
- ㉓ « 2° Une publicité de dispositif médical soumise à autorisation lorsque l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n’a pas délivré, a refusé de délivrer, a suspendu ou a retiré cette autorisation.
- ㉔ « *Art. L. 5461-7.* – Les personnes physiques coupables des infractions définies au présent chapitre encourent également les peines complémentaires suivantes :
- ㉕ « 1° La diffusion de la décision de condamnation et celle d’un ou plusieurs messages informant le public de cette décision, dans les conditions prévues à l’article 131-35 du code pénal ;
- ㉖ « 2° L’affichage de la décision prononcée, dans les conditions et sous les peines prévues à l’article 131-35 du même code ;
- ㉗ « 3° La fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements ou de l’un ou de plusieurs des établissements de l’entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés, dans les conditions prévues à l’article 131-33 du même code ;
- ㉘ « 4° L’interdiction de fabriquer, de conditionner, d’importer, de mettre sur le marché des dispositifs médicaux pour une durée maximum de cinq ans.
- ㉙ « *Art. L. 5461-8.* – Les personnes morales déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l’article 121-2 du code pénal, des infractions définies au présent chapitre encourent, outre l’amende suivant les modalités prévues par l’article 131-38 du code pénal :

- ③⑩ « 1° L'affichage de la décision prononcée ou la diffusion de celle-ci soit par la presse écrite, soit par tout moyen de communication audiovisuelle, dans les conditions prévues au 9° de l'article 131-39 du même code ;
- ③⑪ « 2° La fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements ou de l'un ou de plusieurs des établissements de l'entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés, dans les conditions prévues au 4° de l'article 131-39 du même code. »
- ③⑫ III. – Le premier alinéa de l'article L. 165-8 du code de la sécurité sociale est remplacé par les dispositions suivantes :
- ③⑬ « La mention, dans la publicité auprès du public pour des produits ou prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 autres que des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L. 5212-3 du code de la santé publique, que ces produits sont remboursés, même partiellement, par les régimes obligatoires d'assurance maladie ou par un régime complémentaire est interdite. »

Article 24

- ① Après l'article L. 165-1-1 du même code, il est inséré un article L. 165-1-2 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 165-1-2.* – I. – Pour les produits inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1, et relevant de son champ de compétence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut effectuer, ou faire effectuer par des organismes compétents, un contrôle du respect des spécifications techniques auxquelles l'inscription sur la liste est subordonnée. Les fabricants ou leurs mandataires, ou les distributeurs, sont tenus de compenser la perte financière subie par l'acheteur des produits qui sont saisis par l'agence dans le cadre de ses contrôles.
- ③ « II. – Lorsqu'elle constate qu'une spécification technique requise pour l'inscription du produit mentionné au I sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 n'est pas respectée, et après qu'elle a mis l'entreprise concernée en mesure de présenter ses observations, l'agence adresse au fabricant ou à son mandataire, ou au distributeur, un courrier lui notifiant les manquements retenus à son encontre.
- ④ « Une copie de ce courrier est adressée aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au Comité économique des produits de santé

et au directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

- ⑤ « Le comité peut fixer, après que le fabricant ou son mandataire, ou le distributeur concerné a été mis en mesure de présenter ses observations, une pénalité financière à la charge du fabricant ou distributeur.
- ⑥ « Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par le fabricant ou distributeur au titre du dernier exercice clos pour le ou les produits considérés. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de la gravité du manquement constaté.
- ⑦ « La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Son produit est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L. 138-8. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.
- ⑧ « III. – Lorsque le manquement mentionné au II retenu à l'encontre du fabricant ou de son mandataire, ou du distributeur d'un produit mentionné au I a entraîné un remboursement indu par l'assurance maladie, les organismes nationaux d'assurance maladie engagés, par subrogation aux organismes locaux d'assurance maladie concernés, la procédure de recouvrement de l'indu prévue à l'article L. 133-4 à l'encontre du fabricant ou du distributeur. Leurs directeurs exercent, dans les mêmes conditions, les pouvoirs que les directeurs des organismes locaux tirent des dispositions du neuvième alinéa de cet article.
- ⑨ « IV. – Si le manquement constaté dans le cas du II a rendu nécessaire la dispensation d'actes de soins, de prestations ou de produits de santé à un assuré, le professionnel ou l'établissement de santé qui a connaissance de ce manquement et a accompli les actes en cause en informe, dans le respect du secret médical, l'organisme local d'assurance maladie auquel l'assuré est affilié.
- ⑩ « V. – Les conditions d'application du présent article, notamment les modalités de réalisation des contrôles prévus au I, les règles et délais de procédure, les modes de calcul de la pénalité financière mentionnée au II ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale, sont déterminées par décret en Conseil d'État. »

Article 25

- ① I. – Après l'article L. 162-1-19 du même code, il est ajouté un article L. 162-1-20 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 162-1-20.* – Les agents assermentés des organismes locaux d'assurance maladie mentionnés à l'article L. 114-10 peuvent réaliser leurs enquêtes sur pièces et sur place aux fins d'obtenir communication des documents et informations mentionnés à l'article L. 114-19. À cet effet, ils ont le droit d'être reçus dans les établissements de santé ou par toute autre personne physique ou morale autorisée à réaliser une prestation de service ou à délivrer les produits ou prestations mentionnés à l'article L. 165-1 et les produits prévus à l'article L. 162-17 aux bénéficiaires mentionnés au 1° du I de l'article L. 162-1-14, sous réserve qu'ils aient avisé la personne contrôlée dans un délai et dans des formes définis par décret en Conseil d'État et, notamment, qu'ils l'aient informée de son droit de se faire assister pendant l'enquête du conseil de son choix.
- ③ « Lorsque l'enquête a pour objet des faits relevant du VII de l'article L. 162-1-14, cette information préalable n'est pas requise. »
- ④ II. – À l'article L. 114-10 du même code, après les mots : « praticiens conseils », sont insérés les mots : « et auditeurs comptables ».
- ⑤ III. – Au 5° du II de l'article L. 162-1-14 du même code, après la référence à l'article L. 162-1-17, est ajoutée la référence à l'article L. 162-1-20.

Article 26

- ① Après l'article L. 165-10 du code de la sécurité sociale, sont ajoutés trois articles ainsi rédigés :
- ② « *Art. L. 165-11.* – I. – L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 des produits de santé autres que les médicaments mentionnés à l'article L. 162-17, financés au titre des prestations d'hospitalisation définies à l'article L. 162-22-6 et qui entrent dans des catégories homogènes définies par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, sont limités aux produits inscrits sur une liste établie par arrêté des mêmes ministres après avis de la commission mentionnée à l'article L. 165-1.

- ③ « II. – Les catégories homogènes mentionnées au I comprennent les produits qui, pour justifier de leur financement dans le cadre des prestations d'hospitalisation définies à l'article L. 162-22-6, doivent répondre, au regard de leur caractère invasif ou des risques qu'ils peuvent présenter pour la santé humaine, à au moins l'une des exigences suivantes :
- ④ « 1° La validation de leur efficacité clinique ;
- ⑤ « 2° La définition de spécifications techniques particulières ;
- ⑥ « 3° L'appréciation de leur efficacité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles.
- ⑦ « III. – En vue de l'inscription éventuelle sur la liste prévue au I, les fabricants ou leurs mandataires, ou les distributeurs de produits appartenant aux catégories homogènes déposent une demande d'inscription auprès de la commission prévue à l'article L. 165-1.
- ⑧ « IV. – L'inscription sur la liste est prononcée pour une durée déterminée, renouvelable. L'inscription ou le renouvellement d'inscription peuvent être notamment assortis de conditions de prescription et d'utilisation et subordonnés à la réalisation par les fabricants ou mandataire, ou par les distributeurs, d'études complémentaires demandées sur les produits.
- ⑨ « V. – Les conditions d'application du présent article, notamment les modalités de détermination des catégories homogènes de produits concernées, les modalités d'inscription de ces produits sur la liste mentionnée au I, les modalités d'évaluation et délais de procédure sont fixées par décret en Conseil d'État.
- ⑩ « *Art. L. 165-12.* – Les établissements de santé qui achètent ou utilisent des produits de santé appartenant aux catégories homogènes mentionnées au I de l'article L. 165-11 sans être inscrits sur la liste prévue au même I sont passibles d'une sanction financière.
- ⑪ « Cette sanction est prononcée par le directeur général de l'agence régionale de santé, à la suite d'un contrôle réalisé sur pièces et sur place par les inspecteurs de santé publique ou les praticiens-conseils des organismes d'assurance maladie et après que l'établissement a été mis en mesure de présenter ses observations. Le montant de cette sanction, fixé en fonction de l'importance du manquement constaté, ne peut excéder le coût total d'achat par l'établissement des produits considérés durant l'année

précédant la constatation du manquement. La sanction est notifiée à l'établissement et est recouvrée par la caisse mentionnée à l'article L. 174-2-1 ou L. 174-18 dans les conditions prévues au septième alinéa du IV de l'article L. 162-1-14.

- ⑫ « *Art. L. 165-13.* – En cas d'absence de réalisation par le fabricant ou le mandataire, ou par le distributeur, ou de non réalisation dans les délais requis des études de suivi des dispositifs médicaux mentionnées à l'article L. 165-11, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale peuvent prononcer, après que le fabricant ou le mandataire, ou le distributeur, a été mis en mesure de présenter ses observations, une pénalité financière à son encontre.
- ⑬ « Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par le fabricant ou le mandataire, ou par le distributeur, au titre du ou des produits considérés, durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de l'importance du manquement constaté.
- ⑭ « La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Son produit est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L. 138-8. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.
- ⑮ « Les règles et délais de procédure, les modes de calcul de cette pénalité financière, ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale, sont définis par décret en Conseil d'État. »

TITRE V

DISPOSITIONS DIVERSES

Article 27

- ① I. – Dans les conditions prévues par l'article 38 de la Constitution, le Gouvernement est autorisé à prendre par ordonnance, dans un délai de douze mois à compter de la publication de la présente loi, les mesures relevant du domaine de la loi qui ont pour objet de transposer la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil 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, ainsi que des mesures tendant à modifier la législation applicable aux autres produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 afin d'encadrer, en ce qui les concerne, l'information et le commerce électroniques.

- ② II. – Les mesures mentionnées au I comprennent les mesures nécessaires à leur extension et à leur adaptation aux îles Wallis et Futuna et, en tant qu'elles relèvent des compétences de l'État, à la Nouvelle-Calédonie et à la Polynésie française.
- ③ III. – Un projet de loi de ratification est déposé devant le Parlement dans un délai de quatre mois à compter de la publication de l'ordonnance.

Article 28

- ① Dans les conditions prévues par l'article 38 de la Constitution, le Gouvernement est autorisé à prendre par ordonnance, dans un délai de vingt-quatre mois à compter de la publication de la présente loi les mesures relevant du domaine de la loi qui ont pour objet :
- ② 1° D'harmoniser et de mettre en cohérence les dispositions relatives aux sanctions pénales et aux sanctions administratives dans le domaine des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique avec les dispositions de la présente loi instituant de telles sanctions ;
- ③ 2° D'adapter les prérogatives des agents et des autorités chargés de constater les manquements punis par ces sanctions et de mettre celles-ci en œuvre.
- ④ Un projet de loi de ratification est déposé devant le Parlement dans un délai de quatre mois à compter de la publication de l'ordonnance.

Article 29

- ① Dans les conditions prévues par l'article 38 de la Constitution, le Gouvernement est autorisé à prendre par ordonnance, dans un délai de douze mois à compter de la publication de la présente loi, les mesures relevant du domaine de la loi nécessaires à l'extension et à l'adaptation des dispositions de la présente loi aux îles Wallis et Futuna et, en tant qu'elles relèvent des compétences de l'État, à la Nouvelle-Calédonie et à la Polynésie française.

- ② Un projet de loi de ratification est déposé devant le Parlement dans un délai de quatre mois à compter de la publication de l'ordonnance.

Article 30

- ① I. – Les dispositions du II et du III de l'article 1^{er} prennent effet à la date d'entrée en vigueur du décret prévu à l'article L. 1451-3 du code de la santé publique et au plus tard le 31 juillet 2012.
- ② II. – Les dispositions de l'article L. 1454-3 du même code s'appliquent aux conventions conclues et aux avantages accordés à compter de la date de publication du décret pris pour l'application de ces dispositions et au plus tard le 31 juillet 2012. Elles s'appliquent également à compter de cette date aux conventions conclues antérieurement mais dont les effets se poursuivent après cette date.
- ③ III. – Les dispositions de l'article 4, à l'exception de celles de ses V, VI et VII, et de l'article 5 entrent en vigueur à une date prévue par le décret pris pour leur application et au plus tard le 31 juillet 2012.
- ④ À compter de cette date, l'établissement, sous sa nouvelle dénomination d'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, exerce l'ensemble des droits et supporte l'ensemble des obligations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- ⑤ IV. – Les dispositions des V, VI et VII de l'article 4 entrent en vigueur à compter du 21 juillet 2012.
- ⑥ V. – Les dispositions de l'article 12 entrent en vigueur dans les conditions définies par le décret prévu à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale et au plus tard le 1^{er} janvier 2015.
- ⑦ VI. – Les autorisations accordées sur le fondement des dispositions de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à l'intervention de la présente loi demeurent régies par ces dispositions, y compris pour leur renouvellement, pendant les trois années suivant sa publication. Ces dispositions continuent également de s'appliquer, pendant la même période, aux nouvelles demandes d'autorisations mentionnées au *b* de cet article, si des autorisations de même nature ont déjà été accordées dans la même indication pour le médicament concerné.

⑧ VII. – Les publicités ayant fait l’objet, avant la publication de la présente loi, du dépôt prévu à l’article L. 5122-9 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à son intervention continuent d’être régies par les dispositions du chapitre II du titre II du livre I^{er} et du chapitre II du titre II du livre IV de la cinquième partie de ce code, ainsi que par celles de l’article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale alors en vigueur pendant un délai d’un an.

Fait à Paris, le 1^{er} août 2011.

Signé : François FILLON

Par le Premier ministre :
*Le ministre du travail, de l’emploi
et de la santé*

Signé : Xavier BERTRAND



**PROJET DE LOI
RELATIF AU RENFORCEMENT DE LA SECURITE
SANITAIRE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS
DE SANTE**

ETUDE D'IMPACT

Juillet 2011

SOMMAIRE

Première partie – Éléments transversaux

- | | |
|---|-------|
| 1. Diagnostic | p.5 |
| 1.1 Les évènements qui ont amené le législateur à intervenir | |
| 1.2 Une situation française symptomatique en matière de médicaments | |
| 1.3 Un cadre juridique européen et international qui s'affirme | |
| 2. Objectifs poursuivis | p.11 |
| 2.1 La prévention des conflits d'intérêts et la transparence des décisions | |
| 2.2 Un doute qui bénéficie systématiquement aux patients | |
| 2.3 Le renforcement de l'information délivrée aux patients et aux professionnels de santé | |
| 3. Les nécessités d'un passage par la loi | p. 12 |
| 4. L'application en Outre-mer | p.13 |
| 5. Les consultations préalables (obligatoires et « ouvertes ») | p.14 |
| 6. Tableau de synthèse des textes d'application à prendre | p.15 |

Deuxième partie – Les mesures détaillées

Titre Ier : Transparence des liens d'intérêts

- | | |
|---|-------|
| I.1 Déontologie et déclaration d'intérêts | p.21 |
| I.2 Obligation de déclaration de l'existence de conventions entre l'industrie pharmaceutique et les acteurs du champ des produits de santé et les avantages consentis par l'industrie | p. 27 |

Titre II : Gouvernance des produits de santé

- | | |
|--|------|
| II.1 Missions et prérogatives de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé | p.34 |
|--|------|

Titre III : le médicament à usage humain

Chapitre 1 : L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

- | | |
|---|-------|
| III.1.1. Etudes post-AMM | p. 41 |
| III.1.2. Mesures de suspension et de retrait de l'AMM | p. 44 |

Chapitre 2 : La prescription

- | | |
|---|------|
| III.2.1 Encadrement des prescriptions magistrales | p.48 |
|---|------|

III.2.2 Encadrement des prescriptions hors AMM	p. 50
III.2.3 Prescription en dénomination commune	p. 54
III.2.4 Contrôle et sanction des prescriptions hors AMM par le comité économique des produits de santé	p.659
Chapitre 3 : La délivrance des médicaments	
III.2. Interdiction de délivrance	p. 61
Chapitre 4 : L'autorisation temporaire d'utilisation	
III.4 Autorisation temporaire d'utilisation nominative	p.63
Chapitre 5 : La pharmacovigilance	
III.V Pharmacovigilance	p. 69
Chapitre 6 : Information et publicité sur le médicament à usage humain	
III.VI.1 Publicité des vaccins	p.73
III.VI.2 Publicité de rappel	p.75
III.VI.3 Contrôle <i>a priori</i> de la publicité à l'attention des professionnels de santé	p.77
III.VI.4 Visite médicale	p. 81
III.VI. 5 Obligation pour l'industrie pharmaceutique de garantir le bon usage des médicaments qu'elle exploite	p.87
Chapitre 7 : Les logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance	
III.VII.1 Obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription	p.89
III.VII.2 Obligation de certification des logiciels d'aide à la délivrance	p.91
Chapitre 8 : Les études en santé publique	
III.VIII Groupement d'intérêt public	p. 95
Titre IV : Dispositifs médicaux	
IV.1 Publicité des dispositifs médicaux	p.99
IV.2 Contrôle de la conformité des dispositifs médicaux aux spécifications techniques de la liste des produits et prestations remboursable	p.105
IV.3 Evaluation de certains dispositifs médicaux (GHS)	p. 108
Titre V : Dispositions diverses	
V.1 Habilitation à légiférer par ordonnance : transposition de la directive relative à la lutte contre les médicaments falsifiés	p. 111
V.2 Habilitation à légiférer par ordonnance : outre-mer	p.113
Lexique	p. 1115
Tableau de transposition de la directive relative à la pharmacovigilance	en annexe

Le présent document constitue l'étude d'impact du projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, prévue par la loi organique du 15 avril 2009 relative à l'application des articles 34-1, 39 et 44 de la Constitution. Dans un souci de lisibilité, il s'organise en deux parties, traitant respectivement des éléments transversaux et des mesures particulières du projet de loi. Il est ainsi procédé à l'examen des différentes questions recensées à l'article 8 de la loi organique précitée.

1^{ère} PARTIE – Eléments transversaux

1- Diagnostic

Les évènements qui ont amené le législateur à intervenir

En novembre 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a suspendu l'autorisation de mise sur le marché du Médiator®, commercialisé en 1976, sur le fondement notamment de données de pharmacovigilance et d'une étude de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts).

L'affaire « Médiator® » a créé un climat de suspicion généralisée sur le médicament à usage humain. Aussi, de nombreux travaux d'évaluation et de concertation ont-ils été menés en vue de proposer les voies et moyens pour restaurer la confiance dans le système de sécurité sanitaire français du médicament.

Les divers chantiers mis en œuvre, soit à la demande du Gouvernement, soit à l'initiative propre des instances concernées, ont donné lieu aux rapports suivants :

- **Le rapport de l'Igas « Enquête sur le Médiator® »** du 15 janvier 2011.
A la demande du ministre chargé de la santé, l'IGAS reconstitue la succession des évènements et des choix qui sont allés de l'autorisation en 1974 au retrait en 2010 du Médiator.
<http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162>
- **Le rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments du Pr Debré, député de Paris, et du Pr Even, Président de l'Institut Necker** remis au Président de la République le 16 mars 2011.
<http://docs.google.com/viewer?url=http://www.institutnecker.fr/images/stories/institutnecker/documents/rapport2011.pdf>
- **Le rapport de l'Igas sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament** du 21 juin 2011.
Demandé par le ministre chargé de la santé ; le rapport propose les mesures susceptibles de doter la France d'un dispositif de pharmacovigilance efficace et, plus largement, d'une politique du médicament renouvelée.
http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-103P_pharmacovigilance-2.pdf
- **Le rapport de la mission d'information de l'Assemblée Nationale sur le Médiator® et la pharmacovigilance** du 22 juin 2011.
<http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i3552.asp>
- **Le rapport de synthèse des Assises du médicament** du 23 juin 2011.
Après la remise du rapport Igas suscité, le ministre chargé de la santé a engagé une large concertation sur la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette concertation, qui a réuni professionnels de santé, associations de patients, autorités de régulation, lanceurs d'alerte, expertise académique, industries de santé et personnalités qualifiées, a pris la forme des Assises du médicament.
<http://www.sante.gouv.fr/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament.html>
- **Le rapport du Sénat fait au nom de la mission commune d'information : « Médiator® : évaluation et contrôle des médicaments »** du 28 juin 2011.
<http://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-11.pdf>

- **Le rapport de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur les agences sanitaires du 6 juillet 2011.**

<http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-info/i3627.pdf>

Une situation française symptomatique en matière de médicaments

La France est l'un des premiers pays de l'Union européenne en termes de surconsommation générale de médicaments, et en particulier d'antibiotiques, de tranquillisants et d'hypnotiques. 90% des consultations se terminent par la délivrance d'une ordonnance¹.

A titre d'exemple, les indicateurs de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur le panorama de la santé 2007 montrent que « *les dépenses de médicaments en France sont plus de 30 % supérieures à la moyenne des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques* » sans être évidemment plus malades².

Le rapport de l'Igas sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament, reprenant le traité de santé publique paru en 2007, rappelle « *qu'environ 12 000 spécialités pharmaceutiques bénéficient d'une autorisation de mises sur le marché (AMM) en France, dont environ 5 000 sont actuellement exploités et font l'objet d'une commercialisation* ».

Cette situation préoccupante, à la tendance difficile à infléchir, a deux aspects négatifs : d'abord pour la santé publique, puis pour les finances des régimes d'assurance maladie.

En termes de dépense moyenne de médicaments par habitant, la France continue à occuper la première place des pays européens³. En outre, avec plus de 21 milliards d'euros en 2009, les remboursements de médicaments représentent le premier poste de dépense des soins de ville⁴.

En 2009, le chiffre d'affaires des médicaments en ville s'est élevé à un peu plus de 21 milliards d'euros pour 3 milliards de boîtes vendues⁵.

De même, la France se caractérise par le poids de la visite médicale. D'après un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié en 2007 « les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique en France sont estimées, par le LEEM⁶, à une moyenne de 12 % du chiffre d'affaires France entre 1999 et 2004 : 12,3 % en 2003 et 12,2 % en 2004, soit 2,8 milliards d'euros sur un chiffre d'affaires de 22,8 milliards en 2004 ». On compte également en France un visiteur médical pour neuf médecins, contre un visiteur pour dix-sept médecins en Allemagne⁷.

De plus, la France, par rapport à ses pays voisins de l'Union européenne, l'Allemagne notamment, connaît des taux de pénétration des médicaments génériques relativement bas.

¹ Rapport d'orientation de la HAS relatif au développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses non validée, avril 2011.

² Rapport d'information de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur et la pharmacovigilance, p. 94.

³ Points de repère n°12 « *Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments* », CNAMTS, Décembre 2007 : Selon une étude menée pour huit classes de médicaments, la France a le montant moyen par habitant le plus élevé des cinq pays européens étudiés (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie) : 118 euros, soit 24 euros de plus que le 2ème pays, l'Italie, et 46 euros de plus que l'Allemagne.

⁴ Points de repère n°34 « *Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009* », CNAMTS, Décembre 2010.

⁵ Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques Officine
http://www.gie-gers.fr/groupement/reglement_interieur.php3?id_contenu=45

⁶ Les entreprises du médicament (LEEM)

⁷ Rapport Igas « *L'information des médecins généralistes sur le médicament* », septembre 2007, p. 8 et 108

Le rapport des Assises du médicament indique que la pratique des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché est très répandue. « Selon certains auteurs, elle porterait sur 15 à 20% du total des prescriptions voire davantage dans des domaines comme la pédiatrie, la gériatrie, la cardiologie ou la cancérologie⁸ ».

Enfin, il est observé en France une sous notification des effets indésirables liés à un produit de santé. Le rapport d'information de l'Assemblée nationale souligne que « 5% environ des cas d'effets indésirables font l'objet d'une déclaration. On compte 26 000 déclarations par an pour 200 000 médecins ; cela signifie qu'un médecin notifie en moyenne tous les dix ans ». (...) Les pharmaciens sont déjà aujourd'hui à l'origine de 15% des signalements⁹. »

Des travaux d'évaluation qui amènent à une révision des dispositions relatives au médicament à usage humain et aux dispositifs médicaux

Les divers travaux d'évaluation menés à la suite de l'affaire du Médiateur®, ont mis en évidence la nécessité de restaurer la confiance dans le système de sécurité sanitaire des produits de santé et, en particulier, dans le domaine du médicament.

A la lumière de ces travaux, les principaux enjeux du projet de loi sont apparus de la manière suivante :

- garantir une meilleure transparence des liens d'intérêt ;
- optimiser la gouvernance des agences intervenant dans le secteur du médicament ;
- adapter la procédure et les conditions d'autorisation de mise sur le marché ;
- mieux éclairer les prescripteurs dans leurs choix thérapeutiques ;
- renforcer le système de surveillance des médicaments ;
- diffuser une information de qualité sur les produits de santé tant à l'égard du public que des professionnels de santé ;
- renforcer l'encadrement des dispositifs médicaux.

Un cadre juridique européen et international qui s'affirme

- Les normes européennes dans le secteur du médicament

Les compétences des institutions européennes en matière de médicament, initialement limitées à des enjeux de politiques industrielles et à la garantie du bon fonctionnement du marché intérieur n'ont cessé de s'étendre, en particulier dans le domaine de la protection de la santé publique et plus particulièrement dans le domaine pharmaceutique.

La compétence de l'Union européenne en la matière s'appuie sur l'article 114 (ex-article 95 du traité CE) du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (UE). Cet article prévoit que le Conseil de l'UE arrête les mesures relatives au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres qui ont pour objet l'établissement et le fonctionnement du marché intérieur. Conformément à cet article, la Commission, dans ses propositions notamment en matière de santé, « prend pour base un niveau de protection élevé en tenant compte notamment de toute nouvelle évolution basée sur des faits scientifiques. Dans le cadre de leurs compétences respectives, le Parlement européen et le Conseil s'efforcent également d'atteindre cet objectif ».

En matière de médicament, le but de la législation européenne est de promouvoir le bon fonctionnement du marché intérieur, tout en assurant un niveau élevé de protection de la santé humaine grâce notamment à l'amélioration de l'accès de tous les patients européens aux médicaments. Cependant, la compétence communautaire ne s'étend pas aux conditions de fixation des prix et de remboursement des médicaments, questions qui continuent de relever de la souveraineté nationale.

⁸ Rapport de synthèse des Assises du médicament, juin 2011, p.18.

⁹ Rapport d'information de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur® et la pharmacovigilance, p.69.

L'origine de la politique communautaire remonte à la directive n° 65/65/CE du 26 janvier 1965. La création du code communautaire relatif au médicament à usage humain date de la directive n° 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001. Cette directive avait pour objet de codifier et de compléter sept directives aux objets très différents, datant de 1965 à 1992, concernant notamment les autorisations de mise sur le marché (AMM), ainsi que les conditions de distribution en gros, de classification, d'étiquetage et de publicité. Elle a permis de poser un certain nombre de principes en matière de législation européenne relative au médicament, principes qui orientent toujours le droit communautaire en la matière. En particulier, la législation communautaire a apporté une contribution importante à la réalisation de l'objectif de libre circulation, en toute sécurité, des médicaments à usage humain et d'élimination des entraves aux échanges de ceux-ci. L'autre texte fondateur est le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant les procédures communautaires et instituant l'Agence européenne du médicament.

L'intégration croissante du marché pharmaceutique européen, la mobilité des personnes, les évolutions technologiques et les enseignements de l'application de la réglementation antérieure ont souligné la nécessité de modifier certains points de la législation communautaire, notamment en ce qui concerne la définition du médicament, l'extension de la procédure centralisée et la promotion des médicaments génériques. La perspective de l'élargissement de l'Union européenne a également joué un rôle dans l'accélération de la construction de la nouvelle directive 2001/83/CE.

Dans ce contexte de révision et d'adaptation du droit communautaire, la législation européenne des produits de santé a été largement complétée ces dernières années et, notamment, pour les médicaments faisant l'objet d'un encadrement particulier : médicaments à base de plantes (Directive 2004/24/CE), médicaments à usage pédiatrique (Règlement (CE) n°1901/2006), médicaments de thérapie innovante (Règlement (CE) n° 1394/2007), ainsi que pour les procédures d'autorisation et de surveillance des médicaments à usage humain. En outre, le règlement (CE) n°726/2004 a également établi des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

Dans le cadre du chantier lancé par la Commission européenne en décembre 2008, celle-ci a proposé « le paquet pharmaceutique » comprenant trois grands chantiers : le renforcement de la pharmacovigilance, la lutte contre la falsification des médicaments et l'accès des patients à l'information sur les médicaments.

Afin de promouvoir et de renforcer les dispositifs de surveillance des médicaments mis en cause dans le cadre de crises sanitaires (telles que l'affaire de la Thalidomide® ou Vioxx® aux Etats-Unis), deux textes communautaires ont été publiés récemment :

- la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE ;
- le règlement (UE) n°1235/2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 et le règlement (CE) n° 1394/2007.

Ces textes ont été publiés au Journal officiel de l'Union européenne le 31 décembre 2010. Le délai de transposition de la directive est de dix-huit mois à compter de la publication, soit le 21 juillet 2012. Le présent projet de loi vise ainsi à assurer la transposition de la directive 2010/84/UE dans les délais impartis.

Une directive¹⁰ relative à la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (du point de vue de leur identité, historique ou source) a été publiée au Journal Officiel de l'Union européenne le 1^{er} juillet 2011. Compte tenu d'une augmentation alarmante au sein de l'Union européenne du nombre de médicaments falsifiés (notamment de ceux innovants ou vitaux), la directive précitée a pour objet d'éviter le risque que ces médicaments soient introduits dans la chaîne d'approvisionnement légale. Elle modifie essentiellement la directive 2001/83/CE de la manière suivante :

¹⁰ 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, JOUE L 174 du 1^{er} juillet 2011, p. 74.

- introduction de certaines obligations pour des acteurs de la chaîne de distribution, autres que les distributeurs en gros. Ces acteurs participent généralement aux transactions sans entrer réellement en contact avec le médicament (par exemple, en mettant le médicament aux enchères ou en le vendant par courtage) ;
- création d'une base juridique permettant à la Commission d'exiger l'apposition de dispositifs de sécurité spécifiques (par exemple, numéro de série ou cachet) sur l'emballage des médicaments soumis à prescription ;
- interdiction de principe, pour les acteurs situés entre le fabricant d'origine et le dernier acteur de la chaîne de distribution (généralement le pharmacien) ou l'utilisateur final (médecin/patient), de manipuler (c'est-à-dire enlever, modifier ou recouvrir les dispositifs de sécurité apposés sur l'emballage) ;
- mise en place d'audits obligatoires des distributeurs en gros en vue de garantir la fiabilité des partenaires commerciaux ;
- renforcement des exigences pour certaines importations en provenance des pays tiers dès lors qu'il ne peut pas être établi que le cadre réglementaire du pays tiers concerné garantit une protection suffisante de la santé publique pour ce qui est des médicaments exportés vers l'UE ;
- règles plus strictes en matière d'inspection, y compris transparence accrue des résultats des inspections grâce à leur publication dans la base de données EudraGMP gérée par l'EMA.

Enfin, deux textes relatifs à l'information des patients, une directive (modification de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments, déjà modifiée par la directive 2004/27/CE) et un règlement (modification du règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments) sont en cours de négociation au niveau européen.

Ces propositions s'inscrivent dans le prolongement des travaux du Forum pharmaceutique européen et visent à renforcer et sécuriser l'information mise à disposition du public sur les médicaments soumis à prescription médicale.

Amendés par le Parlement européen en novembre 2010, ces textes n'ont pas été, à ce jour, discutés au sein du Conseil de l'UE. Des nouvelles propositions émanant de la Commission européenne devraient intervenir à la fin de l'année 2011.

Par ailleurs, la Direction européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM), placée auprès du Conseil de l'Europe, contribue au droit fondamental de l'accès à la bonne qualité des médicaments et à la santé en élaborant des normes de qualité pour la fabrication et le contrôle des médicaments en Europe et au-delà (Pharmacopée européenne de plus de 2000 normes). La DEQM a aussi la mission d'évaluer si la qualité des substances utilisées dans des médicaments peut être convenablement contrôlée par les monographies de la Pharmacopée européenne.

- Les normes internationales dans le secteur du médicament

Au niveau international, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est l'autorité directrice et coordonnatrice, dans le domaine de la santé, des travaux ayant un caractère international au sein du système des Nations Unies.

Elle est chargée de diriger l'action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays et de suivre et d'apprécier les tendances en matière de santé publique.

Elle recense sur son site internet l'ensemble des recommandations établies en matière de médicament. Une partie concerne la liste des médicaments essentiels de l'OMS dans la perspective "d'aide au développement".

<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/cl/CL1.1.2/clmd.50.html>

Des travaux ont ainsi été menés dans le cadre du groupe de travail « Impact » de l'OMS sur la lutte contre la contrefaçon des médicaments.

Par ailleurs, des normes techniques et « guidelines » sont également élaborées au niveau international, en collaboration avec les agences sanitaires nationales. A titre illustratif, l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) réunit les autorités compétentes de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis en vue d'harmoniser au niveau mondial les bonnes pratiques relatives au secteur du médicament.

<http://www.ich.org/>

- Les normes européennes et internationales en matière de dispositifs médicaux

Le secteur des dispositifs médicaux est un secteur vaste et hétérogène d'environ 8000 produits et représentant un chiffre d'affaires national de 15,7 milliards d'euros. La réglementation distingue trois types de dispositifs médicaux : les dispositifs médicaux proprement dits (ex. : seringues, scanners, lits médicaux...), les dispositifs médicaux implantables actifs (ex. : simulateurs cardiaques implantables, défibrillateurs implantables) et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (ex. : réactifs et automates de laboratoires, tests de grossesse...).

Trois directives communautaires distinctes et spécifiques aux secteurs des dispositifs médicaux, des dispositifs médicaux implantables actifs et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Les principales directives communautaires qui régissent la mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM), des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont les suivantes :

La directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) et la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux (DM), ainsi que la directive 98/79/CE du Conseil du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), visent à harmoniser les conditions de circulation, de mise sur le marché et de mise en service des DM, des DMIA et des DMDIV dans l'ensemble du marché intérieur et à assurer la protection de la santé et de la sécurité des patients, des utilisateurs et des tiers.

En application de cette réglementation, tout dispositif médical doit porter un marquage CE afin de pouvoir être mis sur le marché sur le territoire de l'Union européenne et de l'Espace économique européen. Pour bénéficier de ce marquage CE, les DM, DMIA et DMDIV doivent être conçus et fabriqués conformément aux exigences essentielles de santé et de sécurité prévues par chaque directive. La démonstration de la conformité à ces exigences essentielles peut être obtenue selon plusieurs procédures choisies par le fabricant et dépendant de la classe du dispositif.

Pour les DM et DMDIV les plus sensibles et pour les DMIA, l'accord d'un organisme tiers dit « notifié » pour l'apposition du marquage CE est obligatoire. Seuls les DM de classe I non stériles et sans fonction de mesurage, les DM sur mesure et certains DMDIV ne sont pas soumis à cette « procédure de certification » effectuée par l'organisme notifié. Pour ces derniers, la procédure d'évaluation est sous la seule responsabilité du fabricant qui assure et déclare que le dispositif satisfait aux exigences essentielles.

Par ailleurs, des lignes directrices sont également élaborées au niveau international. A titre illustratif, le GHTF (*Global Harmonization Task Force*) réunit notamment l'Europe, l'Australie, le Japon et les Etats-Unis en vue d'harmoniser les bonnes pratiques relatives au secteur du dispositif médical.

2- Les objectifs poursuivis

Le présent projet de loi a pour objet, d'une part, de renforcer la sécurité sanitaire dans le domaine du médicament et des produits de santé compte tenu des défaillances observées à la suite de l'affaire du Médiateur®, d'autre part, de transposer dans les délais impartis la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (avant le 21 juillet 2012) et la directive 2011/62/UE 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 (avant le 31 décembre 2012).

Cette réforme repose sur trois grands piliers :

2.1 La prévention des conflits d'intérêts et la transparence des décisions

Les mesures principales de ce premier pilier de la réforme sont :

- la mise en place d'une déclaration publique d'intérêts, reposant sur un modèle unique, systématique pour l'ensemble des acteurs intervenant dans le champ de la santé (experts, personnels des agences et de l'administration, associations de patients notamment) et assortie de sanctions ;
- la responsabilisation des institutions dans la gestion et le contrôle des conflits d'intérêts (présence d'une cellule de déontologie dans chaque agence, illégalité de la décision prises par une commission où siègerait une personne ayant déclaré des liens d'intérêt) ;
- la publication des conventions passées entre les entreprises pharmaceutiques et les parties prenantes (professionnels de santé, associations de patients, fondations, organes de presse spécialisée, sociétés savantes, sociétés ou organismes de conseil) ;
- la transparence des débats et des décisions des commissions consultatives, la limitation du nombre de membres des commissions et de leur mandat ;
- l'identification claire de l'agence en charge de la police du médicament ;
- le nouveau mode de financement de cette agence.

2.2 Un doute qui bénéficie systématiquement aux patients

Dans le cadre des travaux qui seront demandés au niveau européen, il est envisagé de renforcer les conditions de demande d'AMM (en vue d'être conditionnée à la présentation de données comparatives avec des médicaments de référence lorsqu'ils existent). Dans l'attente, l'application, au niveau national, de règles plus exigeantes pour la prise en charge des traitements par la collectivité est préconisée.

L'encadrement des prescriptions en dehors du champ de l'AMM est l'un des premiers objectifs poursuivis par la réforme. Il convient de détecter ces prescriptions, de les encadrer et de responsabiliser les personnes concernées, prescripteurs et patients, afin que le principe d'une prescription dans le champ de l'autorisation demeure la règle et, celle en dehors, l'exception.

Cette mesure nécessite la mise en place de moyens adaptés, tels que les logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance, afin d'aider notamment les prescripteurs dans le cadre de leur pratique.

La création d'une cellule de médiation au sein de chaque agence permettant de gérer l'absence de suites données à une déclaration d'effets indésirables est souhaitée.

La liste des médicaments sous surveillance particulière sera régulièrement mise à jour par l'agence chargée de la sécurité du médicament et publiée sur son site internet.

Une réévaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments les plus anciens sera également menée.

Enfin, le dispositif de pharmacovigilance nécessite d'être rénové. Le développement de la pharmacologie-épidémiologie est à mettre en place, l'institution d'échanges privilégiés entre l'agence et les professionnels de santé, dans le cas de signaux mettant en jeu la sécurité sanitaire et, le retour systématique du notificateur de la suite donnée à son signalement, accompagné d'un courrier lui garantissant la confidentialité des données, sont à déployer.

2.3 Le renforcement de l'information délivrée aux patients et aux professionnels de santé

Une information publique, indépendante et de qualité est également l'un des enjeux de la réforme.

Un portail public du médicament sera créé.

Une expérimentation de la visite médicale, de manière collective, à l'hôpital est envisagée.

Les mesures d'information des patients et des professionnels de santé ainsi que les mesures relatives à la publicité sont également adaptées.

Un encadrement de la publicité des dispositifs médicaux sera mis en place.

Un tel dispositif législatif relatif aux produits de santé entraîne une modification tant du code de la santé publique que du code de la sécurité sociale et du code de la consommation s'agissant des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

3- Les nécessités d'un passage par la loi

Les principes généraux de répartition du domaine de la loi et du règlement sont essentiellement définis par les dispositions de l'article 34 de la Constitution.

Cet article prévoit que la loi :

- fixe les règles concernant : les droits civiques et les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques ; les sujétions imposées par la Défense nationale aux citoyens en leur personne et en leurs biens ; la nationalité, l'état et la capacité des personnes, les régimes matrimoniaux, les successions et libéralités ; la détermination des crimes et délits ainsi que les peines qui leur sont applicables ; la procédure pénale ; l'amnistie ; la création de nouveaux ordres de juridiction et le statut des magistrats ; l'assiette, le taux et les modalités de recouvrement des impositions de toutes natures ; le régime d'émission de la monnaie ; le régime électoral des assemblées parlementaires et des assemblées locales ; la création de catégories d'établissements publics ; les garanties fondamentales accordées aux fonctionnaires civils et militaires de l'Etat ; les nationalisations d'entreprises et les transferts de propriété d'entreprises du secteur public au secteur privé ;
- et détermine les principes fondamentaux : de l'organisation générale de la Défense nationale ; de la libre administration des collectivités territoriales, de leurs compétences et de leurs ressources ; de l'enseignement ; du régime de la propriété, des droits réels et des obligations civiles et commerciales ; du droit du travail, du droit syndical et de la sécurité sociale et la préservation de l'environnement.

Seuls les éléments déterminants d'une règle doivent figurer dans la loi.

Une réforme de grande ampleur de la sécurité sanitaire des produits de santé en tant qu'elle impacte la prévention des conflits d'intérêts, la gouvernance du système de santé, la mise sur le marché des produits de santé à usage humain et l'information des patients et des professionnels de santé, assortie de la transposition d'une directive européenne en matière de pharmacovigilance, ne peut être effectuée sans une intervention du législateur.

Les dispositions relatives aux nouvelles modalités de financement de l'Afssaps et à la contribution de l'industrie pharmaceutique à la formation des professionnels de santé ne relèveront pas du présent projet de loi mais du projet de loi de finances pour 2012.

Les autres mesures présentées dans le cadre de cette réforme seront soit traduites au niveau du règlement, comme notamment la formation des professionnels de santé, soit mises en œuvre sans nécessité de texte, comme notamment l'information des patients.

4- L'application en Outre-mer

Dans le cadre de l'application du droit métropolitain à l'Outre-mer, il convient de distinguer, conformément à la Constitution :

- Les départements et régions d'outre-mer (DOM et ROM) qui concernent la Guadeloupe, la Guyane, la Martinique, La Réunion et Mayotte.
Pour les DOM et les ROM, le régime législatif et réglementaire applicable est en principe celui de « l'identité législative » : les lois et règlements y sont applicables de plein droit, sans mention spéciale. Ils peuvent, cependant, faire l'objet d'adaptations tenant aux caractéristiques et contraintes particulières de ces collectivités. Ces adaptations peuvent être le fait de l'Etat, qui doit alors consulter au préalable ces collectivités ou le fait des collectivités lorsqu'elles y ont été préalablement habilitées. En l'état actuel du droit, le code de la santé publique (CSP) est applicable de plein droit dans les DOM et les ROM.
- Les collectivités d'outre-mer (COM) qui concernent les îles de Wallis et Futuna, Saint-Barthélemy, Saint-Martin et Saint-Pierre et Miquelon. La Polynésie française et la Nouvelle-Calédonie entrent également dans le champ des COM.
Ces collectivités sont en principe soumises au principe dit de « spécialité législative », en vertu duquel les lois et règlements n'y sont applicables que sur mention expresse de leur part ou s'ils y ont été rendus applicables par un texte spécial. En outre, une loi organique peut également énumérer les domaines de compétence de la COM.
- Les Terres australes et antarctiques françaises (TAAF) qui incluent les « îles éparses » depuis 2007. Elles sont soumises à un régime législatif particulier.

De façon générale, le présent projet de loi a pour intention de s'inscrire dans la continuité, tout en évitant de créer des écarts avec la législation métropolitaine. Si des dispositions ont déjà été étendues par les textes précédents à ces collectivités, les modifications apportées par le présent projet seront elles aussi étendues dans le cadre d'une ordonnance spécifique dont l'habilitation est prévue dans le présent projet de loi.

En pratique :

- A Saint Barthelemy, Saint Martin et Saint Pierre et Miquelon, le CSP a été rendu applicable de plein droit à la suite de la publication de lois organiques. Il ne sera donc pas nécessaire de prévoir des extensions du projet de loi.
- En Polynésie française et en Nouvelle Calédonie, les matières relatives à la santé demeurent de la compétence du territoire. Aucune extension n'est donc à prévoir.
- A Wallis et Futuna, l'Etat est compétent sur les sujets de santé ainsi qu'en matière de droit pénal alors que le domaine de la protection sociale relève de la compétence du territoire. Par conséquent, des mesures d'extension de la présente loi seront à envisager dans le cadre de l'ordonnance.

- S'agissant des TAAF, compte tenu de leur spécificité liée notamment à l'absence d'habitant « permanent » sur le territoire, le CSP n'a pas été rendu applicable de plein droit. Aucune mesure d'extension n'est à envisager.

Les dispositions législatives ainsi complétées ne trouveront à s'appliquer qu'à l'entrée en vigueur des dispositions réglementaires correspondantes.

5- Les consultations préalables (obligatoires et "ouvertes")

Compte tenu d'une dimension importante du texte en matière de prise en charge et de remboursement, la consultation des caisses de sécurité sociale est obligatoire. Elles ont rendu leurs avis entre le 20 juillet et le 22 juillet 2011.

En revanche, le renvoi à une habilitation à légiférer par ordonnance, s'agissant de l'application des dispositions à l'outre-mer, n'a pas nécessité une consultation des assemblées ultra marines.

L'Afssaps, établissement public administratif placé sous tutelle du ministre chargé de la santé, a pour mission principale d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé et de contribuer à ce que les risques inhérents à chaque produit puissent être identifiés, analysés et maîtrisés, tout en tenant compte des besoins thérapeutiques et des impératifs de continuité des soins. Elle a également été associée au projet de texte. Son CTP a été consulté et a rendu un avis le 26 juillet 2011.

Le comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, principalement chargé de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel, pris en charge par l'assurance maladie obligatoire, a également été informé du projet de texte.

Une large concertation des acteurs du monde de la santé (professionnels de santé, associations de patients, autorités de régulation, lanceurs d'alerte, expertise académique, industries de santé, personnalités qualifiées) sur la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé a été menée dans le cadre des Assises du médicament, ouvertes en février 2011, par le ministre chargé de la santé. Aux termes de cette concertation, il est préconisé :

1. de responsabiliser les patients et d'améliorer l'information qui leur est délivrée (portail internet public d'information notamment)
2. d'améliorer la formation et l'information des professionnels de santé (développer des systèmes d'information au service de la sécurité des prescriptions, renforcer l'encadrement de la visite médicale)
3. de mieux sécuriser le système (en matière d'AMM, de prescription hors AMM, de vigilance)
4. de renforcer la transparence dans le fonctionnement des institutions, de clarifier les missions et les responsabilités de chacun, de maîtriser les conditions de l'expertise (renforcer la transparence des procédures et maîtriser les conflits d'intérêts, clarifier les rôles et renforcer le pilotage en matière de gouvernance)

6- Tableau de synthèse des textes d'application à prendre

Les textes d'application issus du projet de loi sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
1	Article 1 ^{er}	3 ° Article L. 1451-1-1 du CSP Liste des agents dont les missions ou la nature des fonctions nécessitent une déclaration d'intérêts	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (division des droits, de l'éthique et de l'appui juridique)</u> et Délégation aux affaires juridiques
2	Article 1 ^{er}	4 ° Article L. 1451-1-1 du CSP Conditions de publication (internet notamment) des séances des instances consultatives.	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (division des droits, de l'éthique et de l'appui juridique)</u> et Délégation aux affaires juridiques
3	Article 1 ^{er}	6 ° Article L. 1451-3 du CSP Modèle et contenu de la déclaration d'intérêts, des conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation.	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (division des droits, de l'éthique et de l'appui juridique)</u> et Délégation aux affaires juridiques
4	Article 1 ^{er}	8 ° Article L. 1452-1 du CSP Charte d'expertise	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (division des droits, de l'éthique et de l'appui juridique)</u> et Délégation aux affaires juridiques
5	Article 1 ^{er}	8 ° Article L. 1452-2 du CSP Modèle et contenu de la déclaration d'intérêts des « experts », conditions dans lesquelles elle est rendue publique ainsi que ses modalités de dépôt, d'actualisation et de conservation	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (division des droits, de l'éthique et de l'appui juridique)</u> et Délégation aux affaires juridiques

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
6	Article 2	I- Article L. 1453-1 du CSP Seuil, conditions de déclaration des conventions entre les industries pharmaceutiques et les « acteurs du secteur de la santé »	Décret en Conseil d'Etat et décret simple (pour le seuil des avantages à déclarer)	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
7	Article 4	V- Article L. 5312-3-1 du CSP Amendes administratives	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
8	Article 5	I- Article L. 5322-1 et article L. 5322-3 du CSP : Composition du conseil d'administration	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
9	Article 5	II- Article L. 5324-1 du CSP Conditions de publicité des ordres du jour, des comptes rendus des commissions de l'Agence	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
10	Article 6	Article L. 5121-8-1 du CSP Conditions des études de sécurité et d'efficacité post AMM.	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
11	Article 7	I- Article L. 5121-9 4 ^{ème} alinéa du CSP Conditions de suspension, de retrait ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
12	Article 11	Article L. 5121-1-2 et article L. 5121-20 du CSP Conditions d'application de l'article (élaboration et procédure des RTU)	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
				politique des pratiques et des produits de santé)
13	Article 13	Article L. 162-17-4-1 du CSS Règles, délais de procédure et modes de calcul de la pénalité financière en cas de manquement de l'industrie à son engagement « garantie de bon usage » conclu avec le CEPS, ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale	Décret en Conseil d'Etat	Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
14	Article 14	Article L. 5121-14-2 Interdiction de la délivrance, retrait du marché d'une spécialité pharmaceutique	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
15	Article 15	Article L. 5121-12 et article L. 5121-20 du CSP Nouvelle procédure des autorisations temporaires d'utilisation (ATU)	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
16	Article 17	Article L. 5121-26 du CSP Règles applicables à la pharmacovigilance	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
17	Article 18	IV- Article L.5122-6 du CSP Etablir la liste des vaccins ne pouvant faire l'objet d'une publicité	Arrêté du ministre chargé de la santé	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
18	Article 18	VI- Article L. 5122-9-1 du CSP Conditions de calendrier et de période durant lesquels les demandes de visa (publicité à l'attention des professionnels de santé) doivent être déposées	Décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
19	Article 18	V- Article L. 5122-9 et article L. 5122-16 du CSP Disposition balai « décret en CE » pour les nouvelles mesures de publicité : contrôle a priori de la publicité à l'attention des professionnels de santé	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
20	Article 19	II- Article L. 162-17-8 du CSS Règles, délais de procédure et modes de calcul de la pénalité financière en cas de manquement de l'industrie au respect de la charte « VM », ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale	Décret en Conseil d'Etat	Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
21	Article 21	Article L. 161-38 du CSS Certification des logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance	Décret en Conseil d'Etat	Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
22	Article 22	Article L. 5121-27 du CSP Création, organisation, mission du GIP « études de politique de santé »	Décret en Conseil d'Etat, après avis de la CNIL	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Direction de la sécurité sociale (sous-direction de la gestion et des systèmes d'information)
23	Article 23	Articles L. 5213-1 à L. 5213-7 du CSP Encadrement de la publicité pour les dispositifs médicaux	Décret en Conseil d'Etat	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)
24	Article 23	Article L. 5213-4 du CSP Liste des dispositifs médicaux présentant un degré important de risque pour la santé humaine	Arrêté du ministre chargé de la santé	Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
25	Article 24	Article L. 165-1-2 du CSS Contrôle des spécificités techniques des lignes sous description générique de la liste des produits et prestations remboursables	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
26	Article 25	Article L. 162-1-20 du CSS Pouvoirs de contrôles des agents des organismes locaux d'assurance maladie	Décret en Conseil d'Etat	Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
27	Article 26	Articles L. 165-11 à L. 165-13 du CSS Evaluation des dispositifs médicaux inscrits dans les groupes homogènes de séjour	Décret en Conseil d'Etat	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
28	Article 26	Article L. 165-11 du CSS	Arrêté définissant les catégories homogènes Arrêté fixant la liste des produits évalués	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Direction de la sécurité sociale (sous-direction du financement du système de soins)
29	Article 27	Transposition de la directive relative aux médicaments falsifiés	Ordonnance	Direction générale de la santé (sous-direction de la

	Article du projet de loi	Article du CSP ou du CSS	Nature du texte à prendre	Direction(s) responsable de la rédaction du texte
				politique des pratiques et des produits de santé)
30	Article 28	Harmonisation des dispositions relatives aux sanctions pénales et administratives	Ordonnance	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Direction des affaires criminelles et des grâces
31	Article 29	Mesures nécessaires à l'extension aux îles de Wallis et Futuna, à la Nouvelle-Calédonie et à la Polynésie française	Ordonnance	<u>Direction générale de la santé (sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé)</u> Délégation générale à l'Outre mer

La direction pilote est soulignée.

2^{ème} partie Les mesures détaillées

Titre Ier : Transparence des liens d'intérêts

I.1 DEONTOLOGIE ET DECLARATION D'INTERETS

1. Diagnostic

- Situation de droit

Les dispositions relatives à la déontologie sont actuellement dispersées dans le code de la santé publique, au gré de la création de nouveaux opérateurs. Ces dispositions sont, par ailleurs, inadéquates dans leur rédaction et inadaptées dans leur mode d'insertion qui procède par simple renvoi à des dispositions concernant un autre opérateur.

On recense les dispositions suivantes : articles L. 1123-3 (Comités de protection des personnes), L. 1142.22 (Office national de l'indemnisation des accidents médicaux), L. 1227-7 (Etablissement français du sang), L. 1313-9 (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), L. 1413-11 (Institut de veille sanitaire), L. 1417-7 (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), L. 1418-6 (Agence de la biomédecine), L. 3135-3 (Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires), L. 1451-1 (commissions et conseils siégeant auprès des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale) et L. 5323-4 (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Pour les comités de protection des personnes, qui donnent leur avis sur tout projet de recherche biomédicale, leurs membres sont soumis à l'obligation de déposer et actualiser une déclaration d'intérêts auprès du directeur général de l'ARS siège du comité. Cette obligation n'a fait l'objet d'aucune adaptation réglementaire sauf pour les experts associés avec voie délibérative qui sont soumis à la même obligation de déclaration, aux termes de l'article R. 1123-13 qui dispose en outre que cette déclaration est rendue publique et annexée au rapport annuel d'activité.

Pour l'Office nationale d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM), l'Etablissement français du sang (EFS), l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Institut national de prévention et d'éducation et d'éducation pour la santé (INPES), l'Agence de la biomédecine (ABM) et l'Etablissement public de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS) il est procédé par renvoi à l'article fondateur L. 5323-4, renvoi pur et simple

Pour l'ABM, la réglementation prévoit que des précisions seront apportées par voie réglementaire aux règles de fonctionnement des instances et à « l'absence de conflits d'intérêts ». Or aucune disposition réglementaire n'est intervenue.

L'ANSES, agence récemment constituée, dispose d'un corpus autonome de règles. Elle est dotée d'un comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts.

On notera que la Haute autorité de santé est régie sur ce point par des dispositions figurant à l'article L. 161-44 du code de la sécurité sociale, qui lui-même renvoie à l'article L. 5323-4, tout en prévoyant qu'un décret en conseil d'Etat viendra préciser les modalités d'application des ces règles, ce qui a été fait par les articles R. 161-84, R. 161-85 et R. 161-86. En ce qui concerne les collaborateurs occasionnels, qui sont seuls soumis au dépôt d'une déclaration d'intérêts rendue publique, il est également renvoyé aux articles L. 1414-4 et L. 4113-6 du code de la santé publique.

L'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, qui est un établissement public industriel et commercial -placé sous une quintuple tutelle dont celle du ministère chargé de la santé- et l'autorité de sûreté nucléaire, qui a le statut d'autorité administrative indépendante, sont soumis à un dispositif législatif

spécifique non codifié, prévu respectivement par l'article 5 de la loi n° 2001-398 du 9 mai 2001 et par l'article 13 de la loi n° 2006-686 du 13 juin 2006. Est seulement prévu le dépôt d'une déclaration d'intérêts.

L'institut national du cancer (INCa), mentionné à l'article L. 1415-3 du code de la santé publique, n'est soumis à aucune disposition législative ou réglementaire de la nature de celles ici en question

- Situation de fait

La dispersion de ces règles ne permet pas d'avoir une approche cohérente des règles déontologiques appliquées par les différentes autorités sanitaires.

Par ailleurs, l'attention s'est focalisée sur la souscription d'une déclaration publique d'intérêts (DPI), y compris par des personnes n'entrant pas dans le champ de cette obligation, qui ne peut résulter que de la loi, au détriment de l'examen des conditions mêmes du respect du principe d'impartialité, dont cette déclaration a simplement pour objet de faciliter la mise en œuvre.

Or il est apparu que les experts ou les autres membres des instances concernées intervenant auprès de différentes autorités doivent remplir à chaque fois une nouvelle « DPI » qu'ils omettent ensuite d'actualiser de manière coordonnée.

Enfin le juge administratif est venu tirer des conséquences particulièrement contraignantes de la lettre même des dispositions législatives applicables à la tenue des séances des instances qu'elles régissent.

On doit citer la décision Aquatrium n° 319828 du 11 février 2011, aux termes de laquelle le conseil d'Etat juge qu'une Agence « ne saurait rendre régulièrement un avis sur une demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de travaux et délibérations d'un comité d'experts spécialisés auxquels aurait pris part un de ses membres qui entretiendrait avec une entreprise intéressée par les résultats de l'examen de cette demande des liens, directs ou indirects, mêmes déclarés par lui, suffisamment étroits pour être de nature à affecter son impartialité ; que l'obligation d'impartialité vaut notamment pour le rapporteur désigné pour instruire une telle demande, qui est chargé de rédiger le rapport initial soumis à la discussion du comité d'experts, ainsi que pour le président de ce comité, auquel il incombe de désigner les rapporteurs dans chaque dossier, de conduire les débats du comité et d'en signer les avis ».

La simple présence lors des débats puis de la délibération d'une personne présentant un tel conflit d'intérêts suffit ainsi à vicier la procédure.

Une seconde décision encore plus marquante est venue étendre ces principes aux délibérations d'instances n'examinant pas des dossiers présentés par des tiers, mais élaborant des recommandations à caractère général. La décision Formindep n° 334396 du 27 avril 2011 considère que lorsque le requérant apporte des éléments de nature à établir « l'existence de liens d'intérêts entre certaines personnes ayant participé au groupe de travail et des entreprises ou établissements intervenant dans la prise en charge du diabète », il appartient à l'administration de produire les déclarations d'intérêts de tous les membres du groupe de travail qui y sont astreints de par la loi afin de les soumettre au débat contradictoire ou à défaut de fournir tous éléments permettant « au juge de s'assurer de l'absence ou de l'existence de tels liens et d'apprécier, le cas échéant, s'ils sont de nature à révéler des conflits d'intérêt ». A défaut, la recommandation en l'espèce édictée par la haute autorité de santé est regardée comme adoptée à la suite d'une procédure irrégulière.

2. Objectifs poursuivis, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Objectif poursuivi

L'objectif premier poursuivi est d'insérer dans le code de la santé publique un chapitre comportant un corpus de règles déontologiques communes à l'administration centrale de la santé, à tous les

établissements, organismes ou agences nationales placées sous sa tutelle et mentionnés ci-dessus ainsi qu'aux autorités administratives indépendantes du secteur sanitaire et aux agences régionales de santé.

Cette méthode évitera de procéder comme actuellement par renvoi plus ou moins heureux à des dispositions existantes ou par réécriture plus ou moins heureuse de dispositions existantes.

Il s'agit d'édicter à cette occasion toutes les règles nécessaires à la poursuite de l'objectif prévalant qui consiste à garantir l'indépendance des experts et l'objectivité des expertises qui sont réalisées au bénéfice des autorités sanitaires.

Il convient aussi de veiller à articuler cet objectif avec la qualité de l'expertise.

Il a enfin, été tenu compte du projet de loi relatif à la déontologie et à la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique. Il conviendra de préciser, au moment de l'examen du projet de loi par le Parlement, que, pour les personnes qui pourraient être concernées par les deux dispositifs, les dispositions spéciales prévues par la présente loi se substituent aux dispositions du projet de loi susmentionné relatif à la déontologie dans la vie publique.

2.2 Options possibles

Option 1

Il aurait été possible de s'en tenir à l'abrogation des dispositions éparses dans le code de la santé publique et à la mise en œuvre de la loi en cours d'élaboration relative à la déontologie et à la prévention des conflits d'intérêts dans la vie publique.

Mais ce projet est en retrait par rapport aux dispositions existantes dans le code de la santé publique notamment au regard de la publicité des déclarations d'intérêts. D'ailleurs le rapport remis par la commission présidée par M. Sauvé réservait précisément le cas des agents du secteur sanitaire pour lesquels l'obligation de publication des déclarations est déjà prévu par des dispositions législatives.

Option 2

Il a donc été décidé de proposer un dispositif spécifique au secteur sanitaire avec l'insertion dans le code de la santé publique d'un chapitre dédié à la déontologie.

Le simple toilettage des dispositions éparses existantes ne permettrait pas d'atteindre l'objectif de clarté qui est l'un des éléments de la politique conduite en matière de transparence et d'indépendance de l'expertise.

2.3 Nécessité de légiférer

Les dispositions à reprendre étant de nature législative, la nécessité de légiférer s'impose d'elle-même.

3. Les impacts de la mesure

Impacts pour les parties prenantes à la politique de santé publique

3.1.1 Outre les organismes déjà soumis à des règles déontologiques, le présent projet va s'appliquer à l'INCa.

Il est également prévu d'actualiser les références propres à la Haute autorité de santé, qui sont insérées dans le code de la sécurité sociale mais comportent un renvoi à des dispositions de l'article L. 5323-4 du code de la santé publique qui ont vocation à disparaître au profit des règles transversales ici envisagées.

Le projet a, en outre, vocation à s'appliquer aux agences régionales de santé qui, aux termes de l'article L. 1432-1 du code de la santé publique, sont des établissements publics de l'Etat placés sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de l'assurance maladie, des personnes âgées et des personnes handicapées et de la sécurité sociale.

En revanche, il n'a pas été jugé utile d'inclure dans ce dispositif les établissements publics de santé, qui sont certes des établissements publics nationaux mais dotés de ressorts territoriaux très différents.

3.1.2 La cohérence du corpus envisagé et la création d'une DPI unique ou commune à tous les opérateurs ainsi que la définition par voie réglementaire des procédures, des modalités et des conséquences à tirer des manquements constatés sont de nature à faciliter le respect du principe d'impartialité et d'atteindre l'objectif d'indépendance.

La rigueur requise va accroître, dans un premier temps, les contraintes mais devrait permettre d'éviter les difficultés contentieuses croissantes qui se font jour au regard de la mise en œuvre actuelle de dispositions qui ont été insérées dans le code entre 1993 et 2002.

Le défaut de souscription des déclarations d'intérêts ou le défaut d'actualisation sont régulièrement montrés du doigt. Le juge vient d'en tirer des conséquences en soulignant que le défaut de production d'une déclaration d'intérêts associé à l'absence d'éléments relatifs à la tenue de la séance au cours de laquelle a été adoptée une délibération contestée sur le terrain du défaut d'impartialité, ne permettait pas de lever le doute et induisait l'invalidation de ladite délibération.

Le niveau à atteindre est tout simplement constitué par le respect des prescriptions législatives en vigueur. Un encadrement réglementaire qui fait actuellement défaut est en sus prévu afin précisément d'offrir des règles pratiques pour repérer les situations de conflits et en gérer les effets.

Ces difficultés ont été illustrées par les deux décisions précitées du conseil d'Etat. Le présent projet n'a pas pour objet de les lever, mais d'en encadrer les effets.

L'obligation de déposer une DPI unique va nécessiter la définition de son contenu et donc la modification des déclarations actuellement mis en circulation par les différents opérateurs et impliquer la gestion d'un site sur lequel ces documents pourront être consultés.

Par ailleurs, le rappel de l'obligation de souscription et d'actualisation de cette déclaration va en accroître le nombre et surtout va exiger la mise en œuvre d'un contrôle effectif de son dépôt et de sa mise à jour.

De même, la tenue des séances de toutes les instances va devoir être sérieusement recadrée pour marquer la prise en compte des exigences du respect du principe d'impartialité et de l'exigence de l'indépendance des experts.

Impacts pour les entreprises

Dans certaines spécialités, le nombre d'experts de qualité en France peut être relativement limité. Les entreprises auront nécessairement à prendre en compte ce nouveau contexte dans le choix de leurs experts (par exemple pour le choix des investigateurs d'un essai clinique, le choix des personnalités du monde médical en tant que conférencier ou dans leurs conseils scientifiques). On peut par exemple citer l'ophtalmologie, les experts des maladies rares qui sont des secteurs en tension en matière d'experts.

Impacts en termes de santé publique

Le bénéfice attendu sur ce terrain est la restauration de la confiance notamment des usagers du système de soins dans les conclusions des rapports remis à l'administration et dans les recommandations qui lui sont faites ou qui sont faites aux professionnels de santé par les experts externe ou internes auxquels elle s'en remet.

Impacts en termes de charge de travail

Les nouvelles dispositions vont nécessiter la mise en œuvre d'applications logicielles de traitement des déclarations d'intérêts déposées. La lecture et le suivi de ces déclarations vont également induire un travail administratif complémentaire qui n'est pas quantifié.

Mais il n'y pas à craindre un accroissement significatif de la charge de travail.

Impacts juridiques

Outre la réorganisation du titre V du livre V de la 1^{ère} partie du code de la santé publique, le projet de loi fera le toilettage des articles susmentionnés du même code en ce qu'ils ont de redondant ou de contraire avec les dispositions nouvelles.

Des décrets en conseil d'Etat devront être rédigés pour encadrer la publicité des séances des instances consultatives et pour déterminer le modèle, le contenu et les modalités de publicité et de conservation des déclarations d'intérêts.

L'expertise sanitaire, qui fait l'objet d'un chapitre spécifique, appelle également l'intervention d'un décret en conseil d'Etat qui doit préciser le contenu de la charte de l'expertise sanitaire qui a vocation à encadrer l'examen des liens d'intérêts et préciser les suites à donner aux conflits susceptibles d'en résulter.

Il convient en effet de donner à l'administration et à ses opérateurs des outils leur permettant de gérer ces conflits sans tarir l'expertise.

Par ailleurs, les éventuels manquements aux obligations prévues par la loi en matière de dépôt ou d'actualisation des déclarations d'intérêts font l'objet de dispositions pénales insérées dans le dernier chapitre du nouveau Titre. Des amendes viendront sanctionner ces défaillances.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Ces modalités relèvent des décrets évoqués au paragraphe ci-dessus.

I.2 OBLIGATION DE PUBLICATION DE L'EXISTENCE DE CONVENTIONS ENTRE LES ENTREPRISES ET LES ACTEURS DU CHAMP DES PRODUITS DE SANTE ET DES AVANTAGES PROCURES PAR CES ENTREPRISES

1. Diagnostic

1.1 L'état actuel du droit et son application

Le droit national

La loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social, dite « loi anti-cadeaux », est relative aux relations d'intérêt entre les professions médicales et les entreprises.

Les professions médicales sont visées à l'article L. 4113-6 du code de la santé publique (CSP). Il interdit ainsi aux professions médicales de recevoir des avantages en nature ou en espèces d'entreprises produisant ou commercialisant des produits pris en charge par l'assurance maladie, tout comme il fait défense à ces dernières de leur proposer ou leur procurer ces mêmes avantages.

A cet égard, au premier alinéa de l'article L. 4113-6 de rappeler que :

« Est interdit le fait, pour les membres des professions médicales mentionnées au présent livre, de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale. Est également interdit le fait, pour ces entreprises, de proposer ou de procurer ces avantages. »

Toutefois, la loi prévoit deux dérogations au principe, renforcées par la loi du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Des avantages peuvent être consentis pour des activités de recherche ou de formation. L'hospitalité offerte lors de colloques ou de manifestations professionnelles est également admise.

En effet, il résulte des dispositions de l'article L. 4113-6 3° et 4° du CSP que :

« (...) Toutefois, l'alinéa précédent ne s'applique pas aux avantages prévus par conventions passées entre les membres de ces professions médicales et des entreprises, dès lors que ces conventions ont pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, qu'elles sont, avant leur mise en application, soumises pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent et notifiées, lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé au responsable de l'établissement, et que les rémunérations ne sont pas calculées de manière proportionnelle au nombre de prestations ou produits prescrits, commercialisés ou assurés. »

Il ne s'applique pas non plus à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique lorsqu'elle est prévue par convention passée entre l'entreprise et le professionnel de santé et soumise pour avis au conseil départemental de l'ordre compétent avant sa mise en application, et que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable et limitée à l'objectif professionnel et scientifique principal de la manifestation et n'est pas étendue à des personnes autres que les professionnels directement concernés.(...) »

L'hospitalité doit être strictement limitée à l'objectif principal de la manifestation et ne pourra s'étendre à d'autres personnes que les professionnels.

Les conventions en cause sont transmises par l'entreprise au conseil de l'ordre, départemental ou national suivant les cas.

Par ailleurs, en matière de sanction pénale à l'égard de l'industriel, des professionnels de santé qui recevraient des avantages en dehors des dérogations autorisées, le dispositif a été complété par la loi du 4 mars 2002.

Aux termes de l'article L. 4163-2 du CSP, il résulte que :

« Le fait, pour les membres des professions médicales mentionnées au présent livre, de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale est puni de deux ans d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende.

En cas de condamnation, l'interdiction temporaire d'exercer la profession pendant une période de dix ans peut être prononcée par les cours et tribunaux accessoirement à la peine principale.

Toutefois, ces dispositions ne s'appliquent pas aux avantages mentionnés aux deuxième et troisième alinéas de l'article L. 4113-6.

Est puni des peines mentionnées au premier alinéa le fait, pour les entreprises citées dans cet alinéa, de proposer ou de procurer ces avantages aux membres des professions médicales mentionnées au présent livre.

Les personnes morales déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie au présent article encourent, outre l'amende suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal, les peines prévues par les 2° à 5° et 9° de l'article 131-39 du même code.

Les sanctions prononcées à ce titre sont portées à la connaissance du Comité économique des produits de santé prévu par l'article L. 162-17-3 du code de la sécurité sociale. »

La loi du 26 février 2007 précitée est venue compléter, en outre, les dispositions relatives à l'interdiction de fournir des cadeaux lors des activités promotionnelles aux personnes habilitées à prescrire ou dispenser des médicaments.

La règle initiale qui n'autorise que les cadeaux de valeur négligeables est complétée pour préciser que le cadeau doit avoir un lien avec l'exercice de la médecine et de la pharmacie, conformément à l'article L. 5122-10 du CSP selon lequel :

« (...) Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature, à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et ne soient relatifs à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie. »

Enfin, l'article L 1114-1 du CSP prévoit que les laboratoires ont l'obligation de déclarer chaque année auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) la liste des associations de patients qu'elles soutiennent et le montant des aides de toute nature qu'elles leur ont procurées. La HAS publie ces informations sur son site.

Le droit européen

Dès la directive 92/28/CEE du 31 mars 1992, relative à la publicité faite à l'égard des médicaments à usage humain, il est prévu que les incitations à prescrire ou à délivrer des médicaments, telles les primes,

avantages pécuniaires ou en nature, y compris les invitations à des voyages ou des congrès, à l'exclusion des objets de valeur intrinsèque négligeable, sont interdites.

La directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain a détaillé le principe de cette interdiction ainsi que l'exception d'hospitalité.

Par la suite, la directive 2004/27/CE est venue modifier les textes en encadrant davantage les conditions de l'exception d'hospitalité, strictement limitée à l'objectif principal de la manifestation professionnelle ouvrant droit à l'hospitalité.

Ainsi, il résulte du considérant 50 de la directive 2001/83/CE modifiée que, « *les personnes habilitées à prescrire des médicaments doivent être à même d'exercer ces tâches en toute objectivité, sans être influencées par des incitations financières directes ou indirectes* ».

L'article 94 de la directive 2001/83/CE, dans sa rédaction issue de la modification apportée par la directive n°2004/27/CE, précise que :

- « 1. Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable et n'aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.
2. L'hospitalité offerte, lors de manifestations de promotion de médicaments, doit toujours être strictement limitée à leur objectif principal; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.
3. Les personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments ne peuvent solliciter ou accepter aucune des incitations interdites en vertu du paragraphe 1 ou contraires aux dispositions du paragraphe 2.
4. Les mesures ou les pratiques commerciales existant dans des États membres en matière de prix, de marges et de remises ne sont pas affectées par les paragraphes 1, 2 et 3. »

Nonobstant, à l'article 95 de préciser que « *les dispositions de l'article 94, paragraphe 1, ne font pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique; cette hospitalité doit toujours être strictement limitée à l'objectif scientifique principal de la réunion; elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé.* »

L'exemple américain : « Le Sunshine Act »

A l'initiative des Etats-Unis, depuis le 22 mars 2010, le *Physician Payments Sunshine Act* est venu encadrer et clarifier les conflits d'intérêts. Cette loi fait partie intégrante d'une série de textes mis en place à partir des années 1970, appelées *Sunshine Laws* afin d'apporter plus de transparence aux décisions prises par le gouvernement et l'administration fédérale américaine, mais également à celles des Etats eux-mêmes, en obligeant les autorités à mettre à la disposition du public les comptes rendus de réunions et toute autre documents ayant conduit à la prise de décision.

Plus précisément, le *Sunshine Act* fait obligation aux fabricants de médicaments et de dispositifs ou de matériels médicaux ou biologiques de déclarer toute transaction en nature ou monétaire consentie à un médecin prescripteur ou à un centre hospitalier universitaire.

Les médecins ou centres hospitaliers universitaires n'ont donc pas à accomplir de démarche particulière pour satisfaire aux obligations de la loi.

A cet égard, chaque industriel précité qui fournit un avantage en nature ou en espèce à un médecin ou à un centre universitaire hospitalier, devra fournir sous forme électronique au « *Secretary of Health and Human Services* » un certain nombre d'informations précisées par la loi (les noms, adresse, numéro d'identification du praticien ou de l'hôpital, montant de la rétribution, sa date et la nature précise de la prestation rémunérée ou de l'avantage en nature consenti).

Ainsi, la loi énumère 15 catégories possibles dans lesquelles sont classés ces paiements et avantages de toute nature ou transferts. Elle inclut notamment, outre des avantages en nature, la rémunération d'interventions dans des formations ou congrès, des honoraires de consultants, des royalties versées au titre de brevet, la rémunération de projets de recherche, les parts versés dans le capital d'une société détenue par des médecins.

Les paiements ou transferts effectués dans le cadre d'une convention de recherche ou de développement de produits sont également mis à la disposition du public, mais dans un délai de quatre années après la date à laquelle ils ont été réalisés.

Le *Sunshine Act* prévoit que, tout ce dont la valeur est équivalente à 10 dollars doit être déclaré. L'exception ne vaut donc que pour ce qui est inférieur à 10 dollars, à la condition que le cumul des versements ne dépasse pas 100 dollars par an.

Parallèlement, le *Sunshine Act* prévoit des sanctions pour non-respect des obligations liées à la transmission des informations requises. Ainsi, les industriels s'exposent à une amende comprise entre 1 000 et 10 000 dollars pour chaque manquement constaté, sans que le total ne puisse excéder 150 000 dollars. En cas d'omission volontaire, l'amende est comprise entre 10 000 et 100 000 dollars, avec un montant maximum cumulé de 1 000 000 de dollars par praticien.

Il est prévu que la loi reçoive application au 1^{er} janvier 2012 s'agissant des faits à déclarer et au 31 mars 2013 concernant les déclarations elles-mêmes. Les premières déclarations seront rendues publiques le 30 septembre 2013, puis tous les 30 juin des années suivantes.

A cet effet, il est prévu par le *Sunshine Act* que le « *Secretary of Health an Human Services* » soit chargé d'établir le mécanisme de transmission des informations en cause par les industriels. Le public pourra ainsi accéder à un certain nombre de données via un site Internet qui sera créé.

1.2 Avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

De nombreuses instances se sont prononcées sur le sujet.

L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) avait proposé, en septembre 2007 dans son rapport sur l'information des médecins généralistes sur le médicament¹¹, de créer une obligation de déclaration d'intérêt pour tout médecin ayant des liens financiers avec l'industrie pharmaceutique. Pour ce faire, le rapport préconisait la constitution d'une « *base de données sur ces mentions d'intérêt* » (Recommandation n°17).

La commission d'enquête du Sénat sur la grippe H1N1 avait préconisé d' « organiser un fichier national des contrats passés entre l'industrie et les médecins tenu par le Conseil national de l'Ordre ».

Un amendement a été présenté par M. Milon le 7 février 2011 dans le cadre de la proposition de loi « Réforme à l'hôpital ». Cet amendement avait pour objet la déclaration, annuellement, des conventions conclues entre les industries pharmaceutiques et les professionnels de santé. Leur mise à disposition du public aurait été effectuée par les conseils nationaux des ordres concernés.

En avril 2011, dans son rapport sur l'indépendance des experts et de l'expertise sanitaire¹², l'IGAS préconise la création d'une « *obligation législative pesant sur les laboratoires pour déclarer les sommes versées aux professionnels de santé* ».

Par ailleurs, « *s'agissant du champ de la déclaration, la mission a considéré que celle-ci devrait concerner toutes les professions de santé, et pas seulement les médecins, et s'appliquer aux personnes physiques comme aux personnes morales (sociétés savantes, associations de médecins...)* ».

¹¹ Rapport de l'IGAS sur l'information des médecins généraliste du médicament, établi par MM. Bras et Ricordeau et Mmes Roussille et Saintoyant, Septembre 2007, RM2007-136P, p.52 et suivantes.

¹² Rapport de l'IGAS sur l'indépendance des experts et de l'expertise sanitaire, établi par M. Durand et Mmes Bas-Theron et Daniel, Avril 2011, RM2011-046A, p. 65 et suivantes.

En outre, l'IGAS suggère que soit identifié « dans les versements déclarés par les laboratoires, les types d'activités financées : activité de recherche, consultations, formations, rédaction d'articles, dons... »

Aussi, la mission propose : « d'abord une mise en ligne directe des déclarations sur les sites des laboratoires, ensuite une centralisation accompagnée d'une consolidation, voire d'une analyse des déclarations sur un site unique, permettant une entrée par laboratoire et par professionnels de santé, à l'instar de ce qui est fait par la HAS depuis 2010 sur le financement des associations de patients par les industries de santé. »

Enfin, l'IGAS considère que « cette mesure législative ne doit en aucune façon restreindre les obligations déclaratives qui pèsent aujourd'hui sur les experts. La définition d'une politique de contrôle relève des organismes, la mission considérant que l'examen des liens d'intérêts éventuels des présidents d'une commission ou groupe de travail et des experts ayant les liens d'intérêts les plus nombreux pourrait être une première voie. »

La mission IGAS proposait, en avril 2011, dans son rapport sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament¹³, d' « adopter, par voie législative un « Sunshine Act » adapté au cadre juridique et institutionnel français et définir un calendrier d'application d'une telle mesure législative (...) ».

« (...) La mission propose l'affichage de toutes les contributions des firmes pharmaceutiques aux parties prenantes de la politique de santé, quelle qu'en soit la nature, sur le modèle du Sunshine Act américain. (...) » (Recommandation n°40).

En mai 2011, le Conseil national de l'ordre des médecins recommande :

- l'obligation pour les industriels d'alimenter un fichier de déclaration à l'ordre des médecins et à tous les ordres des professions de santé des avantages et sommes alloués à tous les professionnels de santé ;
- la transparence de l'articulation avec les dispositifs financiers du développement professionnel continu ;
- la déclaration par les compagnies d'assurance de leurs liens avec tous les professionnels de santé ;
- le caractère impératif (et non seulement indicatif) de l'avis donné par l'ordre quant au respect de la loi « anti-cadeaux ».

Le LEEM a également indiqué que les industriels se déclarent favorables à la déclaration systématique, auprès d'un interlocuteur unique, de tous les liens financiers avec les professionnels de santé, l'ensemble du monde associatif et les sociétés savantes.

Le rapport d'information du 22 juin 2011 rendu par l'Assemblée Nationale, en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur et la pharmacovigilance, préconise la mise en place d'un régime déclaratif plus large et plus transparent que le *Sunshine Act* retenu par le législateur américain.

« Le nouveau système français devra... exiger une publication exhaustive de l'ensemble des conventions conclues entre les firmes pharmaceutique et les professionnels de santé ».

La mission suggère « de rendre publiques les conventions en cause ».

Aussi, la mission parlementaire souligne le caractère inopportun de la création d'une « structure commune aux autorités de santé, apte à centraliser et à analyser toutes les déclarations d'intérêts ». En ce sens, « source indéniable de lourdeur administrative, la mise en place d'une telle instance n'apporterait pas nécessairement de plus-value par rapport à une gestion décentralisée efficace des déclarations, dès que celle-ci serait assortie d'un dispositif de sanctions ».

Enfin, le rapport d'information sénatorial de juin 2011 sur « Médiateur® : évaluation et contrôle des médicaments »¹⁴, préconise « qu'un dispositif analogue au *Sunshine Act* soit introduit en droit français

¹³ Rapport de l'IGAS sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament, établi par MM. Marie et Morelle et Mme Bensadon, Juin 2011, p.19 et 65

afin que les règles de transparence puissent être observées à la fois par le bénéficiaire et l'entreprise qui accorde cet avantage ». Ainsi, il est proposé de « mettre en place un registre public des avantages consentis par l'industrie du médicament aux professionnels de santé géré par l'Autorité de déontologie de la vie publique » (proposition n°6).

La mission précise que : « tout avantage, cadeau, invitation et convention liant l'industrie du médicament, du matériel médical à des médecins, des infirmiers, des assistants médicaux, des experts, des responsables associatifs, des responsables politiques, des membres des cabinets ministériels, des économistes de la santé, des sociétés savantes, des organisations professionnelles (syndicats, unions régionales des professions de santé) ou des associations de malades ainsi que toutes les contributions financières versées aux unités de recherche médicale par les firmes pharmaceutiques, devraient être rendus publics par les entreprises de santé et consultables sur un registre unique, global et homogène, mis en ligne et facilement consultable. Ce registre serait géré par la future Haute Autorité de la déontologie susmentionnée. Des sanctions seraient prévues à l'encontre de l'entreprise en l'absence de déclaration ou en cas de déclaration inexacte ou incomplète. »

2. Objectifs poursuivis, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 L'objectif poursuivi

La présente mesure répond à une logique de transparence de l'information et constitue une réponse aux difficultés actuelles de déclaration et de gestion des liens d'intérêt. Le public pourra ainsi disposer, s'il le souhaite, de tous les liens entre l'industrie pharmaceutique et les acteurs intervenant dans le champ des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du CSP. Afin d'avoir ainsi un regard critique sur l'information qui lui est donnée, il aura connaissance tant de l'existence de conventions conclues entre les entreprises et les parties prenantes que des avantages (nature et montant) procurés par l'industrie à ces dernières.

L'introduction d'une obligation pour les entreprises visées par le présent projet de loi de publier au grand public tout lien d'intérêt qu'elles entretiennent avec les acteurs du champ des produits de santé vise à garantir la transparence dans les relations.

Sous la responsabilité de chaque industriel, l'existence de toutes les conventions passées entre l'entreprise, les professions médicales et les établissements de santé, ainsi que tous les avantages en nature ou en espèce, de quelque forme que ce soit, consentis aux experts, sociétés savantes, associations de patients et organes de presse spécialisés, devront ainsi faire l'objet d'une publication consultable par le grand public, et ce, pour une meilleure visibilité des liens.

Par ailleurs, afin de garantir une plus grande transparence des aides octroyées aux étudiants en médecine et en odontologie vis-à-vis des entreprises visées, il a paru nécessaire d'étendre ces dispositions à ces étudiants tout en réservant la possibilité offerte de subvention par les entreprises des thèses de recherche. Cette rédaction exclut donc les thèses dites d'exercice.

Ainsi, la présente mesure complète le dispositif de transparence qui inclut désormais l'ensemble des professionnels de santé, les associations de professionnels de santé, les étudiants en médecine et en odontologie, les associations de patients, les établissements de santé, les fondations, les sociétés savantes et les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le secteur des produits ou prestations ainsi que les organes de presse spécialisée s'adressant principalement aux professionnels de santé. Il le renforce également notamment par l'adoption de sanctions pénales.

2.2 Les différentes options possibles et nécessité de légiférer

La première option qui consistait à restreindre le champ de la déclaration des avantages procurés aux seules professions médicales, quelles que soient les modalités d'organisation ne peut être retenue.

¹⁴ Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur : « Médiateur® : évaluation et contrôle des médicaments », établi par Mme Hermange, Tome I : Rapport.

En effet, l'objectif de gestion des liens d'intérêts ne peut être raisonnablement atteint que si elle passe par la transparence et donc la déclaration et la publication des liens de toute nature entretenus par les industriels avec tous les acteurs du monde de la santé. Aucun lien ne doit donc être sous-estimé ni biaisé.

Aussi, une réforme complète ne doit oublier aucun acteur, dans un souci de cohérence.

La seconde option serait de confier à un organisme *ad hoc* le contrôle des déclarations par les entreprises et de l'exactitude des informations communiquées (nature de l'avantage, montant, destinataire, etc.).

Cette option, qui nécessite la création d'une nouvelle structure, ne pourrait être mise en place sans des moyens adaptés (personnels, locaux, etc.). Par ailleurs, l'hypothèse de confier cette mission aux ordres professionnels ne peut être retenue, dès lors que le champ d'application de la déclaration est ouvert à tous les acteurs du champ de la santé et non uniquement aux professionnels de santé dotés d'un ordre.

C'est la raison pour laquelle la charge de la déclaration au public doit relever de la responsabilité de chaque industriel, qui aurait alors l'obligation de déclarer et de rendre public l'ensemble des transactions et rétributions passées avec tous les acteurs du monde de la santé.

3. Impacts de la mesure

Impacts pour les entreprises

L'obligation de déclaration publique de tout intérêt financier ou matériel est mise à la charge des entreprises assurant des prestations ainsi que des entreprises produisant ou commercialisant des produits de santé et non à la charge des professionnels de santé. Cette obligation est donc susceptible d'entraîner à court terme une augmentation de leur charge de travail.

Cette mesure aura des conséquences sur l'organisation interne des entreprises pour mettre en place la démarche de déclaration des liens d'intérêts, au niveau filiale ou corporate, au niveau régional ou national. Les groupes internationaux auront naturellement tendance à comparer le dispositif français au dispositif existant aux USA, le « Sunshine Act », et pourraient avoir des modalités de gestion différentes en fonction du type de liens d'intérêt.

Des besoins en termes de personnel et la mise en place d'outils informatiques en vue de la mise en ligne de ces informations (comme ce qui est actuellement fait aux Etats-Unis) seront à déployer. La volumétrie de ces activités (nombre de déclarations et montant des liens d'intérêt devra être précisé par les organismes représentatifs des entreprises concernées. La population des médecins actifs en France est d'environ 100 000. Le nombre de liens d'activité par médecin peut varier de 0 à 10 par an en moyenne.

A titre d'exemple, le rapport d'information de l'Assemblée Nationale de juin 2011, reprend les propos du président du conseil national de l'ordre des médecins. « *Dans le cadre des contrats de recherche, la vérification du caractère raisonnable des honoraires rétribuant les acteurs, j'ai tout un service qui s'occupe de vérifier ces données et de valider ou non les propositions des industriels. Ainsi, en 2010, nous avons traité quelque 24 000 dossiers.* » (...) « *Le service chargé de ces tâches employait huit personnes à temps plein, mais que les dossiers n'étaient examinés que pour avis, l'Ordre n'ayant pas de pouvoir décisionnel en la matière.* »

Impacts en termes de santé publique

Le public pourra disposer, des liens d'intérêt financiers ou en nature existants entre les entreprises visées par le présent projet de loi ainsi que les parties prenantes au monde de la santé concernées, et avoir ainsi un regard critique sur l'information en santé donnée.

En effet, ces liens d'intérêts et avantages pourront faire l'objet d'une comparaison avec les déclarations publiques d'intérêts mises également à la disposition du public.

En revanche, aucune charge supplémentaire ne pèse sur les professionnels de santé et les étudiants en médecine et en odontologie pour satisfaire aux obligations de la mesure.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Les dispositions envisagées ne sont pas immédiatement applicables et nécessiteront des textes d'application afin de préciser, par décret simple, le seuil des intérêts à déclarer et, par décret en Conseil d'Etat la nature des avantages à déclarer ainsi que les modalités de mise à disposition du public.

II.1 MISSIONS ET PREROGATIVES DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, a été créée par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Les dispositions législatives et réglementaires relatives à l'Afssaps sont prévues aux articles L. 5311-1 à L. 5323-5 et R. 5311-1 à R. 5323-2 du CSP.

Mise en place en mars 1999, l'Afssaps a hérité des compétences de l'Agence du médicament, créée par la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, mais a aussi reçu des missions élargies à l'ensemble des produits de santé en vue de garantir leur efficacité, leur qualité, leur innocuité et leur bon usage. Sa compétence s'applique à tous les produits de santé destinés à l'homme (médicaments et matières premières, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (réactifs), produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, tissus, cellules, produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, produits thérapeutiques annexes) ainsi qu'aux produits à usage cosmétique et aux produits de tatouage.

Elle a reçu en 2006 une nouvelle compétence d'autorisation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé, puis est devenue, au 1er juin 2008, le « guichet unique » pour toutes les autorisations de recherches biomédicales en France. Elle a également en 2008 été chargée d'évaluer les médicaments de prescription médicale facultative susceptibles de figurer sur la liste des médicaments directement accessibles devant le comptoir des officines, ou "produits de médication officinale", qu'elle doit désormais établir et actualiser.

L'Afssaps est à la fois une agence d'évaluation et d'expertise et une agence investie d'une large délégation de puissance publique, dont le directeur général prend, au nom de l'Etat, plus de 80 000 décisions par an (notamment dans le cadre des procédures d'autorisation qu'elle met en œuvre). C'est la seule agence, avec l'ANSES/ANMV, sous tutelle du ministère chargé de la santé pouvant prendre des décisions au nom de l'Etat, et en particulier des décisions de police sanitaire. Elle exerce des missions propres d'évaluation avant et après la mise sur le marché, de contrôle des produits en laboratoires, d'inspection sur les sites de production, de distribution en gros ou d'essais cliniques.

Ces activités débouchent, chaque fois que cela s'avère nécessaire, sur des décisions de police sanitaire prises par son directeur général, au nom de l'Etat. En outre, elle élabore et diffuse auprès des professionnels de santé et des patients, sous des formes adaptées à l'objectif (communiqués, mises au point, recommandations) des informations destinées à favoriser le bon usage des produits de santé.

L'Afssaps s'inscrit également dans les démarches de santé publique associant divers partenaires (ministères et autres agences) et contribue notamment aux différents plans et programmes de santé engagés par les pouvoirs publics (plan cancer, plan canicule, plan sécurité routière notamment).

Les orientations du contrat de performance 2007-2010 ont été reprises dans le projet d'établissement 2008-2010 avec le triple objectif de satisfaire les attentes des pouvoirs publics exprimées au travers de ce contrat signé avec l'Etat mais plus largement de mieux répondre aux attentes des opérateurs industriels et institutionnels sur la qualité des interactions avec l'Afssaps débouchant sur la mise à disposition des produits de santé, comme aux souhaits des professionnels de santé et du public sur la sécurité des produits de santé, la continuité des approvisionnements et l'accès aux soins.

Par ailleurs, l'article L. 5311-1 du CSP prévoit que « l'agence rend également public l'ordre du jour et les comptes rendus, assortis des détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale, des réunions des commissions siégeant auprès d'elle et consultées en matière de mise sur le marché, de pharmacovigilance et de publicité des spécialités pharmaceutiques, son règlement intérieur et celui des commissions précitées ».

Au total, dans le secteur des produits de santé, trois autorités sanitaires coexistent :

- l'Afssaps chargée de l'évaluation et de la sécurité sanitaire des produits de santé à usage humain ; à cet effet, elle s'entoure notamment des avis de la commission d'AMM et de la commission de pharmacovigilance ;
- la Haute autorité de santé, autorité administrative indépendante à caractère scientifique, qui est chargée notamment d'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments et des dispositifs médicaux, de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé, d'informer les professionnels de santé et le grand public et d'améliorer la qualité de l'information médicale.

La commission de la transparence, placée auprès de la HAS, donne aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale des avis pour le remboursement des médicaments par l'assurance maladie, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR), lequel s'appuie sur la gravité de la maladie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique mais aussi au vu de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils apportent par rapport aux produits déjà existants. C'est ensuite aux ministres qu'il revient d'inscrire le produit sur la liste des médicaments remboursés.

La fixation du taux de remboursement est de la compétence du directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

- le Comité économique des produits de santé, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, qui fixe notamment les prix des médicaments, de manière négociée, avec les laboratoires pharmaceutiques, sur la base de l'ASMR et de la population cible, du prix des autres médicaments existants à même visée thérapeutique ainsi que des volumes de vente attendus ou constatés. Il regroupe des représentants de l'Etat, de l'UNCAM, de l'Union Nationale des Organismes de Complémentaires (UNOCAM).

Par ailleurs, l'agence travaille en relation avec les agences régionales de santé, en particulier sur le sujet de l'inspection des établissements dans le domaine des produits de santé.

1.2 Chiffres clés

Près de 1 000 personnes travaillent à l'Afssaps (978,6 ETPT en 2011). Pour remplir ses missions, l'Afssaps s'appuie également sur le concours de plus de 2 000 experts, réguliers et occasionnels, répartis dans onze commissions, deux comités, douze groupes d'experts et trente-quatre groupes de travail. Son organisation repose sur cinq directions scientifiques, trois directions de gestion et d'appui et deux services transversaux.

En termes de volumétrie de l'agence : 80 000 décisions par an, plus de 2 000 autorisations de mises sur le marché, plus de 38 millions de doses de vaccins libérés, près de 1 900 essais cliniques instruits, plus de 800 inspections réalisées, près de 10 000 dossiers de contrôle de la publicité reçus.

En termes de budget :

- subventions autres et ressources propres: 8,7 M€ en 2011
- taxes et redevances : 94,8 M€ en 2011

- investissement : 13,4 M€ en 2011

1.3 Avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

La plupart des instances a d'une manière générale indiqué que si l'architecture des agences intervenant dans le domaine des produits de santé était globalement cohérente, des modifications visant à améliorer la lisibilité et l'efficacité de ces structures devaient être mises en place.

Ainsi le rapport des Assises du médicament préconise :

- de clarifier le positionnement et les missions respectives de différentes instances : commission de la transparence de la Haute Autorité de santé, commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et commission de pharmacovigilance relevant de la compétence de l'Afssaps et comités de protection des personnes ;
- d'améliorer la gouvernance de l'ensemble des vigilances ;
- de mettre en place ou renforcer les coopérations entre les différentes institutions et entre les instances d'une même institution.

Par ailleurs, le groupe 3 des Assises du médicament recommande de responsabiliser les acteurs du système de santé. Il indique que « *les praticiens qui ne respectent pas les recommandations émises par les autorités sanitaires et surtout les signalements de prescriptions dangereuses doivent être sanctionnés au niveau disciplinaire, civil, pénal et financier* ».

Le rapport de l'IGAS recommande la création d'une expertise interne pour l'évaluation du médicament. Il préconise également « *de prévoir des sanctions proportionnées aux enjeux en cas de non-respect des engagements par les laboratoires pharmaceutiques* ».

Le rapport de la mission d'information de l'Assemblée nationale qui met en exergue une absence de coordination entre les acteurs de sécurité sanitaire recommande, outre la mise en place d'une structure de pilotage placée auprès du ministre chargé de la santé, des changements internes au sein de chaque instance. « *Moins qu'à un remodelage institutionnel, c'est d'abord à une rénovation interne de chaque autorité que la mission appelle.*¹⁵ »

« En revanche, il émet de sérieuses réserves sur le projet de faire siéger des parlementaires au sein des instances dirigeantes des autorités de santé et notamment au conseil d'administration de l'agence¹⁶ ».

Il plaide pour une diminution du nombre des commissions de l'Afssaps en vue d'éviter une dilution des responsabilités et propose des réunions mixtes entre les commissions d'AMM et de pharmacovigilance. L'option retenue est la création d'une commission tout au long de la vie du médicament avec des sous-groupes par période (AMM, essais cliniques).

La mission d'information du Sénat considère « *comme une priorité d'affermir les fondements juridiques et déontologiques de l'action des instances intervenant dans le domaine du médicament.*

Les responsabilités des agences sanitaires doivent être clarifiées (...) Sans remettre en cause l'architecture mise en place après l'affaire du sang contaminé, on ne peut plus accepter qu'un ministre ne soit pas mis au courant d'un problème sanitaire grave.

Au sein des agences, d'autres clarifications sont à opérer ou à consolider en :

- *excluant les représentants de l'industrie pharmaceutique de toutes les commissions et groupes de travail de l'Afssaps et de la HAS, qui seraient désormais consultés par écrit ou par oral en tant que de besoin ;*

¹⁵ Rapport d'information de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur et la pharmacovigilance, juin 2011, p.15.

¹⁶ Rapport d'information de l'Assemblée nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur et la pharmacovigilance, juin 2011, p 43.

- exigeant que le directeur général de l'Afssaps et le président de la HAS (de même dans autres instances sanitaires) n'aient pas de liens d'intérêts avec cette industrie depuis au moins trois à cinq ans, ou encore en nommant le directeur général de l'Afssaps après publication d'une fiche de poste et appel à candidatures.

Concernant le fonctionnement institutionnel, l'amélioration du fonctionnement interne des commissions et des groupes de travail passe par des règles nouvelles, comme la limitation du nombre de membres des commissions et le nombre de mandats des présidents, l'identification nominative des experts, l'élaboration de fiches de suivi de leurs avis aux différentes étapes auxquels ils ont participé. »

1.4 Panorama européen et international

Dans le panorama européen et international, les principales instances dans le secteur du médicament sont l'Agence européenne du médicament (European Medicines Evaluation Agency -EMA) ainsi que la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

L'EMA évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne. Son autorité s'exerce à travers les agences nationales telles que l'Afssaps en France ou l'Agence fédérale des médicaments et des produits de la santé en Belgique. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments à usage humain notamment. Dans ce cadre, elle est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure dite centralisée).

La FDA dispose d'un champ d'activités beaucoup plus large ; outre le secteur des produits de santé, elle est également responsable de la sécurité des aliments. Elle exerce par ailleurs un rôle important en matière de transparence et d'indépendance des professionnels de santé face aux industries pharmaceutiques notamment.

Le rapport de l'IGAS rappelle que l'évaluation du médicament repose sur le régime de l'expertise interne dans la plupart des pays développés (Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, Suède).

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Dans le cadre d'une réforme globale du système de sécurité sanitaire des produits de santé, la présente mesure a pour objet de préciser les missions et les modalités de fonctionnement de l'agence en charge de la police du médicament et des produits de santé. Son champ de compétence prévu par l'article L. 5311-1 du code de la santé publique n'est pas modifié.

L'Agence est avant tout une agence d'expertise et d'évaluation du médicament et des autres produits de santé et elle doit être identifiée en tant que telle par les citoyens.

En vue de clarifier et de rendre transparent le rôle de chaque acteur institutionnel intervenant dans le domaine du médicament et des produits de santé, un aménagement des instances placées au sein de l'agence (conseil d'administration, commissions consultatives notamment) s'avère nécessaire.

En premier lieu, une modification vise à prévoir que l'agence est avant tout une agence d'expertise et qu'elle effectue des réévaluations. En second lieu, une modification de la composition du conseil d'administration de l'agence est prévue afin de renforcer la place des professionnels de santé et des usagers dans le cadre des débats stratégiques.

Enfin, l'agence comporte des commissions consultatives spécialisées chargées de donner un avis au directeur général dans leur domaine de compétence (existent actuellement notamment les commissions

d'AMM, de pharmacovigilance, de matériovigilance, de la pharmacopée, de cosmétologie et de publicité). Les différents travaux préparatoires de la loi soulignent la nécessité pour l'agence de s'entourer d'instances consultatives pérennes, avec un nombre d'experts restreints, en matière d'AMM, de pharmacovigilance ou encore de publicité. Le directeur général de l'agence s'appuie notamment sur les avis de ces instances pour motiver ses mesures de police sanitaire lorsque la santé de la population est menacée. Le pouvoir de police sanitaire de l'agence est une spécificité de l'agence chargée de la sécurité du médicament et a inspiré les pouvoirs confiés à l'ANSES dans le secteur des médicaments vétérinaires.

Dans un souci de meilleure lisibilité des textes et afin de garantir un niveau élevé de transparence, les dispositions relatives à la publication des comptes rendus et ordres du jour des commissions, reprenant l'ensemble des positions des participants, y compris celle minoritaires, ont été écartées de celles relatives aux missions de l'agence et font désormais l'objet d'une disposition spécifique.

Afin de lutter efficacement et rapidement contre les mauvaises pratiques, le pouvoir de police sanitaire de l'agence nécessite d'être adapté. L'octroi d'un pouvoir de sanction administrative financière est envisagé.

Si le droit pénal a vocation à sanctionner des comportements mettant particulièrement en danger la santé publique, il paraît cependant indispensable de renforcer corrélativement les sanctions administratives existantes afin d'améliorer la prévention des infractions et l'efficacité des mesures d cid es¹⁷.

En effet, parce qu'elles ne disposent pas d'un dispositif de sanctions graduées et proportionnées, les autorités de régulation compétentes ne sont pas toujours en mesure de remplir efficacement leur rôle. Ainsi, dans un souci de protection de la santé publique et afin de lutter efficacement contre les mauvaises pratiques des industriels, l'octroi de nouveaux pouvoirs de sanctions administratives, rapides et réellement dissuasives à l'agence est envisagé. La création de sanctions administratives, financières, appar it pertinente lorsque celles-ci visent à améliorer la prévention des infractions ou d'accélérer le respect d'obligations.

Le principe de légalité des délits et des peines ne fait pas obstacle à ce que les infractions soient définies par référence aux obligations auxquelles est soumise une personne en raison de l'activité qu'elle exerce, de la profession à laquelle elle appartient ou de l'institution dont elle relève ; il implique, en revanche, que les sanctions soient prévues et énumérées par un texte (CE, 7 juillet 2004, *Ministre de l'intérieur c/ M. Benkerrou* n  255136). Si les obligations dont les sanctions administratives visent à garantir le respect relèvent du domaine de la loi en vertu de l'article 34 de la Constitution, alors il n'appartient qu'à la loi d'en fixer le principe (CE, 18 juillet 2008, *Fédération de l'hospitalisation privée* n  300304).

2.2 Les différentes options possibles

Le maintien du texte en l'état ne semble pas être la solution à privilégier compte tenu des failles observées dans la gouvernance du système actuel du médicament. En effet, l'affaire MEDIATOR  a mis en exergue la nécessité de clarifier la place et le rôle de chacun des acteurs du secteur du médicament, tant en matière de champ de compétences que de partage des responsabilités.

Une seconde option consiste à adapter le dispositif législatif existant et en particulier celui relatif à l'Agence chargée de la sécurité sanitaire du médicament, dont les missions et les prérogatives sont inscrites dans la partie législative du code de la santé publique (CSP).

En outre, les obligations posées par le projet de loi entrent dans le champ des obligations civiles et commerciales, dont il revient à la loi d'en déterminer les principes fondamentaux.

Cette option vise, d'une part, à rendre plus lisible les missions confiées à l'agence qui est l'instance d'expertise et d'évaluation compétente en matière de produits de santé.  valuer les bénéfices et les

¹⁷ En effet, dans ce domaine, les poursuites pénales interviennent souvent trop tardivement et aboutissent rarement à une condamnation. Selon les statistiques du pôle d'évaluation des politiques pénales de juin 2011 de la Chancellerie, le contentieux utilisant des infractions du CSP est en baisse constante depuis 2005.

risques des produits à finalité sanitaire, surveiller ces risques et réévaluer de manière régulière ce rapport bénéfices/risques seront désormais les missions principales de l'agence et affichées en tant que telles à l'article L. 5311-1 du CSP. Elle permet également d'adapter l'organisation et les règles de fonctionnement des différentes instances de l'agence.

La présente option permet, d'autre part, de confier à l'agence un pouvoir de sanction administrative financière afin de sanctionner rapidement toute personne, physique ou morale, qui manquerait aux obligations prévues dans le projet de texte.

3. Impacts des dispositions

Impact en termes de santé publique

La mesure vise à accroître la réactivité de l'agence, à améliorer la qualité des décisions prises par l'agence notamment en termes d'évaluation des produits et de réévaluation de médicaments. Elle exerce son pouvoir de sanctions administratives financières dans les domaines prévus par le présent projet de loi. .

Impact sociétal

La transparence des débats et des décisions des commissions permettra une meilleure information des citoyens sur les décisions prises dans le domaine des produits de santé. .

Impact sur l'organisation de l'agence

Plusieurs axes de réforme de l'Afssaps ont été identifiés.

D'une manière générale, l'objectif est de renforcer l'évaluation des produits entrant dans son champ de compétence, d'accroître son expertise et d'améliorer sa réactivité. Le renforcement des mesures de surveillance des dispositifs médicaux dans un contexte d'augmentation des déclarations d'incidents graves constitue un enjeu important. Il convient également d'améliorer les vigilances (pharmacovigilance et matériovigilance), de réviser de façon régulière les AMM, de promouvoir fortement la politique de sécurité et le développement des systèmes d'information, de consolider les fonctions d'inspection, de contrôle, de formation ainsi que la communication et l'information.

Afin de satisfaire à son obligation de rendre publics les comptes rendus, assortis des détails (opinions minoritaires notamment) et des explications de vote des instances consultatives placées auprès de l'agence, cette dernière devra développer les moyens nécessaires tels que la mise en ligne des débats, dans des délais raisonnables.

Il est noté que, dès à présent, l'Afssaps a mis en place l'enregistrement intégral des commissions d'AMM et met en ligne sur son site une sélection du débat de certains dossiers ; le verbatim des commissions d'AMM est mis en ligne, après exclusion des données confidentielles.

Pour mettre en œuvre cette réforme d'ensemble, des moyens supplémentaires seront à allouer à l'agence, sous réserve d'une réorganisation interne et d'un redéploiement de ses moyens actuels.

Impact juridique

Le manquement à l'obligation de publication des ordres du jour et des comptes rendus (assortis de l'ensemble des opinions des participants) des commissions placées auprès de l'agence pourrait être un motif supplémentaire de recours en annulation des décisions qui en sont issues. Une hausse du nombre contentieux est donc à envisager.

En outre, les décisions prises par une commission où siègerait une personne ayant des liens d'intérêts, déclarés ou non, seront déclarées illégales.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Les dispositions relatives aux commissions ne sont pas immédiatement applicables. Les modifications apportées par le projet de texte entraîneront une révision des dispositions réglementaires relatives à l'Agence. Un décret en Conseil d'Etat fixant la liste des commissions, leurs compositions et leurs modalités de fonctionnement ainsi que les conditions de publicité nécessitera également d'être rédigé.

Des dispositions transitoires sont prévues dans le projet de loi.

Chapitre 1 : L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

III.1.1 ETUDES POST AMM

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention :

1.1 L'état actuel du droit et son application

Le code de la santé publique (CSP) précise à l'alinéa premier de l'article L.5121-8 que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut-être assortie de conditions appropriées au moment de son octroi.

Le CSP ne comporte pas de dispositions relatives aux demandes d'études post-AMM qui pourraient être demandées après l'octroi d'AMM.

Dans les faits l'Affsaps peut les demander mais n'a pas les moyens juridiques de les exiger.

La directive 2010/84/UE précise que l'AMM peut être assortie de conditions, dont notamment la réalisation d'études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation.

En effet, selon l'article 21 bis de cette directive:

« En complément des dispositions énoncées à l'article 19, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie d'une ou de plusieurs des conditions suivantes:

a) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament à inclure dans le système de gestion des risques;

b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;

c) le respect d'obligations plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;

d) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament;

e) l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat;

f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 ter, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis. L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.»

La directive 2010/84/UE a également introduit, à l'article 22 bis, la possibilité pour l'autorité nationale compétente d'imposer au titulaire d'AMM qu'il effectue des études post-autorisation après l'octroi de l'AMM.

Selon l'article précité:

« 1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire:

a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, l'autorité nationale compétente, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;

b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 ter, compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 bis.

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

2) L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.

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

1.2 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

L'un des six groupes de travail constitué dans le cadre des Assises du médicament s'est consacré à l'étude du « système de surveillance du médicament » en vue de le renforcer. Au terme de son analyse, il a notamment émis une proposition visant à « *permettre la mise à disposition des données en vue d'études « post-inscription et post-AMM » destinées aux autorités de santé (notamment en vue de la réinscription, de la réalisation d'un plan de gestion de risque ou de l'exploration d'une alerte) ».*

Dans son rapport, l'IGAS souligne l'importance majeure « *de pouvoir disposer de données de sécurité d'emploi post-AMM.* » L'IGAS précise le point de vue des industriels, pour qui « *la solution ne serait pas de durcir les exigences de l'AMM, mais d'élargir le cadre temporel du contrôle (études post-AMM, renouvellement au bout de 5 ans) ».*

Le rapport de l'Assemblée Nationale indique que « *dans les nouveaux textes, la détection des signaux passe d'un système réactif à un système proactif grâce à des mécanismes encadrant le suivi des médicaments.* »

Le rapport souligne notamment que les « *autorisations de mise sur le marché pourront être assorties de conditions (par exemple la réalisation d'études post-autorisation, encadrées dans des délais) et le non-respect de ces conditions ouvrira la possibilité de suspendre ou de retirer l'autorisation.* »

Le rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur « Médiateur : évaluation et contrôle des médicaments », rendu par le Sénat indique que la directive 2010/84/UE a notamment renforcé les instruments de suivi post-AMM. Ce rapport précise qu'il « *devient possible d'imposer au titulaire d'une AMM la réalisation d'études de sécurité et d'efficacité postautorisation dans le but de compléter les données disponibles au moment de l'AMM et d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne.* »

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Cette mesure est une mesure de transposition de la directive 2010/84/UE. Elle vise à permettre au directeur général de l'Afssaps de demander des études au moment et après l'octroi de l'AMM. Cette mesure est opposable au titulaire de l'AMM qui a l'obligation de réaliser des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation

Cette mesure permet de demander des informations complémentaires sur un médicament au moment de l'AMM ou après son octroi. En effet, lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative, la réalisation d'études d'efficacité post-autorisation pourra être demandée dans ce cas là. Cette mesure s'inscrit donc dans une volonté de mieux connaître le médicament après sa mise sur le marché dans ses conditions réelles d'utilisation.

3. Impacts des dispositions

Impact en termes de santé publique

Les résultats issus de ces études constitueront une source d'informations complémentaires qui pourra être prise en compte tout au long de la vie du médicament, et notamment au moment de la réévaluation du médicament.

Ces études de sécurité et d'efficacité sont garanties, en permanence, d'une part, de la protection du patient, d'autre part, de la meilleure thérapeutique adaptée à sa pathologie. A l'issu des résultats fournis par ces études, l'Afssaps pourra retirer ou suspendre une autorisation de mise sur le marché.

Impact sur les industriels

Actuellement il est difficile de quantifier le nombre d'études post-autorisation qui seront demandées aux industriels.

Impact financier

Les industriels devront assurer le financement de ces études, qu'ils devront intégrer dans les plans de développement de leurs produits.

A titre illustratif, les études demandées en post AMM peuvent être de nature très variée (cohortes observationnelles, études cas-témoins, essais pragmatiques, etc). En conséquence, leur coût peut varier de quelques dizaines de milliers d'euros à plusieurs millions d'euros.

Il est admis qu'une étude bibliographique peut coûter quelques dizaines de milliers d'euros, une étude épidémiologique bien conduite peut coûter jusqu'à deux millions d'euros et une étude clinique au maximum près de cinq millions d'euros.

Les grandes entreprises pourront faire face à ces nouvelles dépenses, ce qui sera peut-être plus difficile pour les PME..

L'expérience menée par le CEPS depuis une dizaine d'années, montre que l'impact du financement des études qu'il est amené à demander aux industriels, dans le cadre de l'admission au remboursement de leurs produits, représente un pourcentage très faible de leurs chiffres d'affaires.

Impact juridiques

L'absence de transposition de cette mesure expose la France à des poursuites par la Commission européenne et à une condamnation par la CJUE au paiement de pénalités financières importantes.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

L'application de cette disposition législative sera subordonnée à l'adoption d'un décret en Conseil d'Etat.

III.1.2 MESURES DE SUSPENSION ET DE RETRAIT DE L'AMM

1. Diagnostic

1.1 L'état actuel du droit et son application

L'article L. 5121-9 du code de la santé publique précise que :

« L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur.

Elle est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande.

Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles et sous réserve du respect d'obligations spécifiques définies par voie réglementaire, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée à un demandeur qui démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'emploi. Le maintien de cette autorisation est décidé par l'agence sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire.

L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est suspendue ou retirée dans des conditions déterminées par voie réglementaire et en particulier lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques tels que définis au premier alinéa n'est pas considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. »

La disposition précitée du CSP résulte d'une transposition de la directive 2001/83.

La directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010 relative à la pharmacovigilance modifie cette disposition puisque l'AMM pourra être modifiée, suspendue ou retirée lorsque l'évaluation du rapport bénéfice/risques ne sera pas favorable. La notion de « conditions normales d'emploi » est supprimée.

Article 116 directive 2001/83	Article 116 directive 2010/84
Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.	Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament concerné est nocif dans les conditions normales d'emploi , que l'effet thérapeutique fait défaut, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.
L'autorisation est également suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements figurant dans le	L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, retirée ou modifiée lorsque les

dossier en vertu de l'article 8 et des articles 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater et 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, ou lorsque les contrôles visés à l'article 112 n'ont pas été effectués.	renseignements à l' appui de la demande prévus aux articles 8, 10 ou 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, lorsque les conditions visées aux articles 21 bis, 22 ou 22 bis n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 112 n'ont pas été effectués.»
---	--

Par ailleurs, il convient de rappeler le principe général du droit communautaire, applicable sans texte, selon lequel doit toujours primer la prise en compte des considérations relatives à la protection de la santé publique dans le cadre de l'octroi et de la gestion des AMM. Ce principe est d'ailleurs rappelé dans un arrêt du Tribunal de première instance de l'Union européenne du 26 novembre 2002 (Affaire dite « Artogodan »).

1.2 Des données chiffrées

Selon les données de l'Afssaps, le nombre d'AMM délivrées, retirées ou suspendues en 2009 et 2010 est résumé dans le tableau suivant :

2009					
Procédure	octrois	retraits	suspensions	reconductions de suspension	abrogations
Centralisée	289	20	2		20
Reconnaissance mutuelle	107				75
Décentralisée	279				2
Nationale	814	2	4		905 dont 2 AI
total national/an (PRM+DCP+PN)	1200	2	4	0	982

2010					
Procédure	octrois	retraits	suspensions	reconductions de suspension	abrogations
centralisée	151	6	9		22
Reconnaissance mutuelle	69		2		33
Décentralisée	514				2
Nationale	626	14	25		413
total national/an (PRM+DCP+PN)	1209	14	27	0	448

1.3 Avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le rapport IGAS de juin 2011 précise que la « culture du juridisme s'est longtemps imposée devant la culture du risque (...). Une sorte d'autocensure a pu amener à ne pas demander la suspension d'une AMM compte tenu du poids des avis du service des affaires juridiques et de la crainte de recours devant le conseil d'Etat en particulier. »

Le rapport de la mission d'information de l'Assemblée nationale de juin 2011 (p.58 et suivantes) souligne que : « *Le régime juridique actuel est protecteur de l'autorisation de mise sur le marché plus que de son retrait ou de sa suspension. Comme de nombreux observateurs l'ont relevé, il suffit d'une forme de probabilité pour obtenir l'autorisation alors qu'on tend à exiger une certitude pour pouvoir la suspendre ou la retirer.* »

La mission parlementaire propose, dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament, qu'il « *soit fait obligation au laboratoire de démontrer que ce rapport est toujours positif, et non aux autorités de prouver qu'il est devenu négatif. La mission s'associe à cette demande visant à renverser la charge de la preuve.*

En effet, le doute doit toujours bénéficier au patient.

Lorsque la balance bénéfices/risques paraît, notamment après analyse d'un certain nombre d'événements indésirables signalés, être devenue négative, il appartient à l'agence de procéder dans les meilleurs délais à la suspension de l'autorisation, quitte à remettre ultérieurement le produit sur le marché si l'industriel établit que ces craintes étaient infondées. L'agence ne doit pas, en particulier, se laisser arrêter par des propositions d'études complémentaires censées faire la lumière sur l'existence ou non d'effets indésirables graves. »

La mission sénatoriale, dans son rapport de juin 2001 sur : « *Médiateur® : évaluation et contrôle des médicaments* », précise que : « *(...) la mise sur le marché d'un médicament apparaît beaucoup plus facile que sa suspension ou son retrait, alors que les décisions relèvent toutes deux de la commission d'AMM. Si l'AMM se fonde sur un rapport bénéfices-risques préjugé favorable, le retrait suppose des preuves montrant que ce rapport est défavorable.*

Par ailleurs, alors que les études d'AMM sont populationnelles, les retraits se fondent sur l'analyse de cas individuels plus difficiles à rassembler et à démontrer.

En outre, « *la suspension ou le retrait de l'AMM a également un impact conséquent. Elles sont donc étroitement contrôlées par le juge communautaire et par le Conseil d'Etat* »

La nécessité d'établir que l'une ou plusieurs des conditions mentionnées à l'article L. 5121-9 du CSP sont réunies incombe à l'Afssaps. « *Cette nécessité est renforcée pour la suspension d'AMM qui, conformément au régime général des dispositions administratives pour lesquelles la procédure est allégée, est soumise au fait de prouver l'urgence de la décision. Il incombe dès lors à l'Afssaps d'apporter les « éléments établissant l'existence d'indices sérieux et concluants d'un risque grave pour la santé des patients, pour que la mesure de suspension [soit] justifiée par une situation d'urgence », sous peine d'être regardée comme entachée d'une erreur manifeste d'appréciation. Le contrôle du juge administratif est ainsi plus étroit pour les conditions de suspension que pour celles de retrait, à l'égard desquelles il se fonde sur l'appréciation des commissions de l'Afssaps et les résultats des études scientifiques qui ont servi de base à la décision* »

2. Objectifs poursuivis, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Objectifs poursuivis

La disposition concernée a pour objectif de mettre en cohérence le code de la santé publique avec les dispositions communautaires puisque la directive 2010/84/UE précise que les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient une autorisation de mise sur le marché notamment lorsque « *le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable (...)* », sans précision de la notion de « conditions normales d'emploi ».

La présente mesure actualise ainsi les motifs de suspension, retrait ou modification d'AMM, dans le respect de la directive 2010/84/UE. Désormais, la suspension ou le retrait d'une AMM pourra être prononcé même si l'effet indésirable résulte du non respect par le patient des recommandations d'utilisation.

2.2 Options possibles et nécessité de légiférer

Il est nécessaire de mettre en cohérence les dispositions du CSP avec les règles normatives européennes.

3. Les impacts de la mesure

Impact en termes de santé publique :

Une telle évolution est de nature à permettre de tenir compte, désormais, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risques, des données résultant des cas de mésusages ou d'utilisation en dehors des recommandations du résumé des caractéristiques du produit. L'agence pourra donc suspendre ou retirer une AMM y compris dans les cas suscités.

Il en résulte une meilleure protection renforcée des patients.

Impact sur les entreprises :

Le retrait d'une AMM peut avoir un impact sur un laboratoire pharmaceutique qui peut conduire à la fermeture d'un site ou à la mise en place d'un plan social. Les grands groupes disposant d'un portefeuille diversifié peuvent, en fonction de l'ampleur de l'impact de ce retrait sur leur chiffre d'affaires, redéployer leur activité mais un tel retrait peut entraîner de plus lourdes conséquences sur une entreprise de plus petite taille. Lorsqu'il s'agit de sociétés cotées, la conséquence inéluctable sur la valorisation boursière et la baisse de la notation peuvent fragiliser l'entreprise.

4 Modalités d'application des dispositions retenues

Les dispositions envisagées seront précisées par un décret en Conseil d'Etat.

Chapitre 2 : La prescription

III.2.1 ENCADREMENT DES PRESCRIPTIONS DE PREPARATIONS

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

La préparation magistrale est définie au 1° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique :

« *Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 ;* »

La préparation magistrale correspond à un médicament préparé par le pharmacien, selon les bonnes pratiques prévues par la réglementation, au vu d'une ordonnance médicale destinée à un patient donné.

Les préparations magistrales sont réalisées soit par les officines de pharmacie (Cf. 1^{er} alinéa de l'article L. 5125-1 du CSP), soit par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé (Cf. L. 5126-2 du CSP).

La responsabilité du médecin qui la prescrit et celle du pharmacien qui la réalise et la délivre sont engagées.

Les préparations magistrales ne sont pas soumises à autorisation ou enregistrement contrairement aux spécialités pharmaceutiques. Toutefois, elles peuvent faire l'objet d'une mesure d'interdiction lorsqu'un risque pour la santé publique est constaté. Dans ce cas, l'Afssaps prend une décision de police sanitaire.

Conformément aux dispositions du 2^{ème} alinéa de l'article de l'article L. 5125-1 du CSP, une officine peut confier l'exécution d'une préparation magistrale, par un contrat écrit, à une autre officine qui est soumise, pour l'exercice de cette activité de sous-traitance, à une autorisation préalable délivrée par le « Directeur général régional de la santé ».

Conformément aux dispositions du 3^{ème} alinéa de l'article de l'article L. 5125-1 du CSP, une officine peut, pour certaines catégories de préparations, par un contrat écrit, confier l'exécution d'une préparation magistrale, à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette activité de sous-traitance fait l'objet d'un rapport annuel transmis par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique au directeur général de l'AFSSAPS.

1.2 Les données chiffrées

Le nombre de préparations magistrales réalisées en officines de pharmacies est aujourd'hui relativement faible. Le nombre moyen de préparations magistrales délivrées par jour est de 15 (données issues d'un échantillon représentatif d'officines)¹⁸, qu'elles soient destinées aux patients de l'officine ou réalisées en sous-traitance pour le compte d'une autre officine. 35% des indications des prescriptions des préparations magistrales sont à visée amaigrissante, 7% à visée dermatologique, avec des prescriptions chez l'enfant et l'adulte, 11% sont des adaptations de posologie pédiatrique. Les autres concernent entre autre la lutte contre le vieillissement, des traitements antioxydants, ORL, ou contre les douleurs rhumatismales.

;

¹⁸ Données du dossier d'information DGS-AFSSAPS - Conférence de presse du mercredi 2 avril 2008).

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

La mesure tend à réserver la réalisation de préparations magistrales, aux situations où elle est indispensable, comme cela existe pour les préparations hospitalières :

- pas de spécialités pharmaceutiques, ni d'ATU (autorisation visée à l'article L. 5121-12 du CSP) disponibles permettant de soigner un patient donné pour une pathologie particulière ;
- spécialités existantes mais dont le dosage est inadapté, c'est le cas principalement des dosages pédiatriques particuliers (ex : médicaments du système cardiovasculaire, médicaments anti-reflux gastrique, antiépileptiques, corticoïdes, ...), pour lesquels, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas déposé d'AMM spécifiques.

Il est préférable, si une spécialité pharmaceutique est disponible, de la prescrire, plutôt que de prescrire une préparation magistrale, qui n'aura pas d'effet bénéfique supérieur pour le patient. De plus, la spécialité pharmaceutique qui dispose d'une AMM (données cliniques) est fabriquée par un établissement pharmaceutique (dûment autorisé), dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) et fait l'objet d'un contrôle qualité objectif et explicite par le dossier d'AMM.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

L'option qui consisterait à maintenir les textes en l'état n'est pas recommandée. En effet, elle tend à permettre la réalisation de préparations magistrales en officine, alors que la spécialité pharmaceutique est disponible.

Il est donc proposé de limiter la réalisation des préparations magistrales, lorsque celles-ci sont rendues obligatoires dans les cas suivants : pas de spécialités pharmaceutiques correspondantes sur le marché, ni d'ATU ou pas de dosages adaptés.

3. Impacts des dispositions

Impact pour le patient :

Il lui sera dispensé une spécialité pharmaceutique, fabriquée par un établissement pharmaceutique plutôt qu'une préparation magistrale, ce qui est plus sécuritaire.

Impact pour le prescripteur :

La prescription d'un médicament disposant d'une AMM est plus simple compte tenu des données disponibles via le RCP notamment (indications et contre-indications).

Impact pour le pharmacien :

Gain de temps (dispensation plus rapide que la préparation qui mobilise une préparatrice), pas de stock de matière première correspondante (PA) à conserver, ni de contrôle d'identification à effectuer.

Impact industriel :

Gain en termes de chiffre d'affaire correspondant à la délivrance du médicament que le laboratoire pharmaceutique fabrique déjà.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Application immédiate.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

En France, les médecins bénéficient de la liberté de prescription.

Les dispositions du code de déontologie médicale, codifié à l'article R. 4127-8 du code de la santé publique, prévoient :

« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance.

Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.

Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »

Le principe de la liberté de prescription des médecins est par ailleurs posée à l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale qui précise :

« Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin, le secret professionnel, le paiement direct des honoraires par le malade, la liberté d'installation du médecin, sauf dispositions contraires en vigueur à la date de promulgation de la loi n° 71-525 du 3 juillet 1971. »

Le repérage des prescriptions en dehors du cadre stricte de l'autorisation de mise sur le marché n'est aujourd'hui possible que par le biais de la prise en charge des médicaments concernés par l'assurance maladie. L'article L 162-4 du code de la sécurité sociale fait en effet obligation pour le prescripteur de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable du médicament lorsqu'il prescrit une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie

Dans les faits, force est de constater que cette obligation n'est que rarement mise en œuvre, par les médecins. En effet, si la mention « non remboursable » est inscrite, le patient assumera lui-même la prise en charge de son traitement.

1.2 Les données chiffrées

Les prescriptions hors AMM représenteraient (source : groupe 3 des Assises du médicament) de 15 à 20 % de la totalité des prescriptions tous domaines confondus, voire davantage dans des domaines comme la pédiatrie, la gériatrie, la cardiologie, la cancérologie. Loin d'être cantonnées à l'hôpital, elles concerneraient l'ensemble du parcours de soins. Seules des estimations et des présomptions peuvent être émises dans le domaine.

1.3 Les éléments de droit comparé

Dans tous les pays étudiés dans le cadre des Assises du médicament, la liberté de prescription est la règle. Les Assises du médicament ont étudié trois pays (Etats-Unis, Royaume Unis et Italie). Aucun de ces pays ne dispose de données précises concernant ces prescriptions. Selon une étude de 2006 publiée dans le « The New England Journal of Medicine », les prescriptions hors AMM représenteraient, aux Etats-Unis, 21 % des ventes de médicaments.

1.4 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le groupe 3 des Assises du médicament en charge de l'encadrement des prescriptions hors AMM a formalisé les recommandations suivantes :

- « En vue de détecter et de suivre les prescriptions « hors AMM » : création d'un dispositif centralisé de recueil et de traitement de l'information des prescriptions hors AMM ;
- Détecter les risques de prescription « hors AMM » dès les essais cliniques et développer la recherche clinique publique ;
- Améliorer la fiabilité des recommandations de prescription « hors AMM » émises par les autorités sanitaires (HAS, INCA, AFSSAPS...) ;
- Signaler davantage les prescriptions « hors AMM » injustifiées, en particulier celles qui sont dangereuses ;
- Renforcer les dispositifs dérogatoires (ATU, PTT, « article 56 ») en systématisant le suivi des patients et en programmant la sortie du « hors AMM » ;
- Etendre progressivement l'article 56 aux recommandations de prescription « hors AMM » émises par les autorités sanitaires ;
- Mobiliser la HAS, l'AFSSAPS, l'INCA et le CEPS et assurer leur coordination, sous la responsabilité du ministère de la Santé ;
- Informer les patients et les professionnels de santé ;
- Responsabiliser les acteurs du système de santé. »

Le rapport IGAS de juin 2011 préconise pour sa part de mettre fin à toute prescription hors AMM durable par modification, le cas échéant obligatoire de ladite AMM par l'AFSSAPS.

Le rapport de la mission d'information de l'AN recommande de :

- contrôler la prescription hors indications thérapeutiques : maintenir la possibilité de prescription hors AMM tout en mesurant et surveillant ces prescriptions ;
- mieux encadrer la prescription hors indications thérapeutiques en assurant le respect de la réglementation par les médecins et en encourageant les extensions d'indications si nécessaire.

« Mieux surveillée, la prescription hors indications doit également rester, de manière générale, non remboursée, et faire l'objet d'une information scrupuleuse auprès du patient. Elle doit aussi, si son bien-fondé est avéré, donner lieu à une extension officielle de l'autorisation de mise sur le marché ».

« On pourrait réfléchir à la possibilité d'exiger que soit inscrite sur l'ordonnance, non pas seulement la mention « NR » mais de manière explicite le fait que la prescription est hors AMM »

« La mission souhaite que l'on réfléchisse aux moyens d'encourager l'industrie à demander des extensions d'indications lorsqu'un médicament montre un réel bénéfice thérapeutique dans des pathologies dans lesquelles il n'était pas initialement destiné. »

Le rapport d'information du Sénat émet les recommandations suivantes

« Contrôler, évaluer et encadrer la prescription hors AMM en se dotant d'un outil informatique de contrôle sur le modèle de l'enquête permanente sur la prescription médicale EPPM de l'IMS health ».

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

- Encadrer les prescriptions hors AMM afin de cautionner ou, le cas échéant, proscrire ces utilisations et ainsi garantir une information actualisée homogène des prescripteurs au bénéfice des patients dans le respect de la liberté de prescription ;
- Prévoir la publication par les autorités compétentes de recommandations temporaires d'utilisation lorsqu'il existe des données acquises de la science et en l'absence d'alternative thérapeutique ;

Ces recommandations constitueront un levier pour, d'une part, enrichir les connaissances sur l'efficacité et la tolérance du médicament à partir du suivi des patients traités et, d'autre part, conduire le laboratoire titulaire de l'AMM à déposer à terme une demande d'extension d'indication dans l'utilisation recommandée.

- Repérer les prescriptions hors AMM pour effectuer un suivi des patients et, le cas échéant, pouvoir y mettre rapidement un terme ou permettre à l'autorité compétente d'intervenir lorsqu'elle le juge nécessaire ;

L'engagement du laboratoire à assurer le suivi des patients et, le cas échéant, à engager une demande d'AMM pourront faire l'objet d'une convention passée entre l'autorité compétente et l'entreprise.

- Encourager le titulaire de l'AMM ou l'exploitant à déposer une demande d'AMM dans l'utilisation repérée.

2.2 Les différentes options possibles

Interdire la prescription hors AMM priverait les patients de traitements nécessaires, voire indispensables. Cette option qui porterait une atteinte significative à la liberté de prescription des médecins n'est pas envisageable.

Ainsi il est proposé de définir précisément les conditions dans lesquelles le prescripteur peut faire des prescriptions de médicament en dehors des indications de l'AMM.

3. Impacts des dispositions

En termes de santé publique, la mesure permettra :

- d'améliorer la sécurité des prescriptions hors AMM du fait de leur validation par l'autorité en charge de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament et grâce à la mise en place d'un suivi des patients traités ;
- de permettre des pratiques de prescriptions plus homogènes sur l'ensemble du territoire (validation de l'innovation, identification des risques potentiels de certaines utilisations) ;
- d'améliorer les connaissances sur l'utilisation du médicament par la mise en place systématique d'un suivi des patients traités sur l'efficacité et la sécurité des médicaments, tout en garantissant l'accès à des thérapeutiques indispensables ;
- d'ouvrir la voie au dépôt d'une demande d'AMM dans l'indication considérée.

Pour l'assurance maladie

Cette mesure ne devrait pas se traduire par une hausse des dépenses d'assurance maladie dans la mesure où le coût des médicaments prescrits hors AMM pèse d'ores et déjà sur l'assurance maladie. En effet, la mention « non remboursable », bien qu'obligatoire, n'était pas portée, le plus souvent, sur les ordonnances par les prescripteurs.

Pour l'Affssaps

L'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation se traduira par une charge de travail supplémentaire. Un effort en termes de diffusion de ces recommandations à l'égard des professionnels de santé devra être effectué.

Pour les prescripteurs

Ils devront informer le patient et renseigner son dossier médical, mesures relevant déjà de leurs missions.

Pour les pharmaciens

Ils seront en mesure d'identifier les prescriptions hors AMM lors de la délivrance et de participer, en tant que de besoin, à la surveillance de celles-ci.

Pour les entreprises

Les entreprises seront conduites à exercer une surveillance renforcée pour identifier les usages hors AMM de leurs produits dans la continuité de l'obligation de garantir un bon usage de ces derniers.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret précisant les modalités d'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation devra être adopté.

Le décret simple n° 2005-2013 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008) devra être modifié pour supprimer au chapitre III de son annexe la notion de « protocole thérapeutique temporaire » et la remplacer par une référence aux recommandations d'utilisation temporaires mentionnées au nouvel article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

Toute spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dispose d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui comporte, en application de l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique, notamment :

- le « nom » du médicament, suivi du dosage et de la forme pharmaceutique.
- la composition qualitative et quantitative en substances actives et en constituants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française, ou les dénominations chimiques.

La dénomination commune est définie au 5° de l'article R. 5121-1 : « dénomination commune : la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, à défaut la dénomination de la Pharmacopée européenne ou française ou, à défaut, la dénomination commune usuelle. Elle permet de nommer le médicament de la même façon quelque soit l'Etat où il est commercialisé.

Dans la grande majorité des cas, les médecins ne prescrivent pas en dénomination commune mais mentionnent sur l'ordonnance le nom du médicament, c'est-à-dire, le plus souvent un nom de fantaisie. La définition du « nom » d'un médicament figure à l'article R. 5121-2 du code de la santé publique.

La prescription en dénomination commune a déjà été rendue obligatoire pour les médicaments génériques par les dispositions suivantes du 5^{ème} alinéa de l'article L. 5125-23 du code précité :

« La prescription libellée en dénomination commune est obligatoire pour les spécialités figurant dans un groupe générique mentionné au 5° de l'article L. 5121-1 ».

L'article R. 5125-55 du même code précise qu'une telle prescription comporte au moins le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune.

1.2 Les données chiffrées

Selon les chiffres de la Mutualité française, presque 12 % des prescriptions sont aujourd'hui réalisées en dénomination commune, ce qui est très inférieur pratiques britanniques et allemandes (Source : Assises du médicament). Selon une étude réalisée par la Mutualité française en 2006, reprise par le rapport du Sénat, le Royaume-Uni enregistre quant à lui un taux avoisinant les 80% et l'Allemagne approche les 35 % de taux de prescriptions en DC.

1.3 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le groupe de travail 4 des Assises du médicament préconise de « Développer l'information sur les produits de santé à destination des professionnels de santé » et de

« Généraliser l'enseignement et la prescription en dénomination commune (DC) pour l'ensemble des médicaments. »

Le rapport d'information de l'Assemblée Nationale : *« Il est nécessaire, sans remettre en cause fondamentalement l'autonomie des facultés de médecine dans l'organisation de leur enseignement, de revoir les études médicales. Il incombera à la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), responsable*

directement de la formation initiale des médecins, de déterminer, en relation avec le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, les moyens de renforcer l'enseignement de la pharmacologie. S'il est nécessaire d'intégrer cet enseignement aux spécialités, l'apprentissage de la pharmacologie reste avant tout nécessaire pour les médecins généralistes car ce sont eux qui sont les premiers prescripteurs de médicaments. Il permettra, entre autres applications concrètes, de développer la prescription en dénomination commune internationale (DCI). »

De même, il précise également « L'information des médecins en matière de prescription passe par différents outils et canaux. Parmi les outils, on peut citer, outre l'information en ligne à destination des professionnels de santé qui doit être encouragée, les logiciels d'aide à la prescription, qu'il convient de développer. Leur utilité est bien sûr liée à la mention des dénominations communes internationales (DCI) ainsi qu'aux informations contenues en matière de service médical rendu, d'amélioration du service médical rendu ou encore d'évaluations médico-économiques. »

Par ailleurs, il préconise aussi de : « Développer les logiciels d'aide à la prescription, mentionnant les dénominations communes internationales (DCI) et comportant des informations en matière de service médical rendu, d'amélioration du service médical rendu et d'évaluations médico-économiques. »

Le rapport d'information du Sénat préconise de : « Généraliser la prescription en dénomination commune internationale par les médecins de ville et les médecins hospitaliers et de Promouvoir l'acquisition et l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription (LAP) certifiés ».

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

La prescription en nom de fantaisie ne permet ni au médecin, ni au pharmacien, d'identifier la classe pharmacologique à laquelle appartient le principe actif de la spécialité prescrite ou dispensée.

Le principe actif de la spécialité Médiator®, benfluorex, s'il avait figuré sur les ordonnances, aurait permis aux professionnels de santé, de reconnaître la spécialité comme un anorexigène. Le suffixe « -orex » est, en effet, le segment-clé retenu par l'OMS pour désigner les agents anorexigènes.

La dénomination commune permettrait en outre d'identifier les « me-too », c'est-à-dire les fausses innovations thérapeutiques, sécuriserait les prescriptions en facilitant l'identification des associations de même principe actif, des contre-indications et interactions, et concourrait à l'amélioration des bonnes pratiques.

La prescription en dénomination commune permettra enfin de faciliter la dispensation de médicaments « génériques ».

2.2 Les différentes options possibles

L'option qui consisterait à maintenir les textes en l'état présente l'avantage de la clarté pour le patient. Le nom de fantaisie peut être facilement mémorisé par le patient et le médecin. En revanche, il ne donne aucune indication au prescripteur sur la nature pharmacologique du produit. Il peut créer un attachement du patient à un nom de fantaisie et rendre plus difficile la substitution par un médicament générique moins coûteux.

Il est donc proposé de prévoir l'obligation de prescrire en dénomination commune sous réserve que la spécialité ne comporte pas plus de trois principes actifs, auquel cas l'ordonnance comportera le nom de fantaisie.

La prescription en dénomination commune n'est pas exclusive de la mention sur l'ordonnance du nom de fantaisie si le prescripteur le souhaite.

Cette mesure devra également être intégrée dans la formation initiale et continue des professionnels de santé.

3. Impacts des dispositions

Pour les prescripteurs :

La prescription en dénomination commune permettra aux médecins de mieux identifier la classe chimique de la molécule prescrite et donc d'identifier les propriétés et les effets indésirables. Il s'agit d'un contrôle de premier niveau qui permettra d'éviter des erreurs grossières de prescription et ainsi renforcera la sécurité de la prescription, notamment si celle-ci intervient en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché.

Ce contrôle de premier niveau de la prescription au regard de la dénomination commune pourra être exercé de manière encore plus rigoureuse par le pharmacien, dont c'est le cœur de métier, au moment de la délivrance de la spécialité.

La mention explicite de la dénomination commune sur l'ordonnance devrait rendre plus spontanée la substitution par les pharmaciens et donc favoriser la délivrance des médicaments génériques.

Cette obligation n'étant assortie d'aucune sanction, des actions de sensibilisation et de formation tant initiale que continue devront être engagées auprès des prescripteurs, faute de quoi l'efficacité de cette mesure pourrait être très limitée.

Pour le patient :

Elle présenterait l'avantage d'éviter le risque de redondance de traitement, donc de surdosage. Elle serait également susceptible de réduire les risques de réaction allergique. Enfin, elle éviterait la confusion entre les noms commerciaux, potentiellement et statistiquement plus grave pour le patient, qu'une confusion entre dénominations communes, selon une étude de l'AFSSAPS.

Pour l'assurance maladie :

Ces dispositions qui favoriseront la dispensation des médicaments génériques, devraient se traduire par une baisse des dépenses de médicaments prises en charge par l'assurance maladie, surtout si elles sont accompagnées d'actions de sensibilisations et de formation des prescripteurs.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret d'application n'est pas nécessaire.

Mesure transitoire :

Une mesure transitoire est envisagée pour donner le temps nécessaire aux praticiens pour modifier leurs pratiques. Cette mesure est par ailleurs liée à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription. Ainsi, dès que ces logiciels certifiés seront disponibles, les prescripteurs auront les outils disponibles pour prescrire en dénomination commune.

En l'absence de logiciels, les prescripteurs devraient alors rechercher au sein des résumés des caractéristiques des médicaments (RCP), sur le site des autorités sanitaires ou dans d'autres sources la dénomination commune des médicaments prescrits.

Cette période transitoire permettra de sensibiliser à la prescription en dénomination commune dans le cursus des études médicales.

III.2.4 CONTROLE ET SANCTION DES PRESCRIPTIONS HORS AMM PAR LE COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

Les récents rapports faisant suite à l'affaire Médiateur démontrent la nécessité de mieux contrôler et réguler l'utilisation des médicaments en dehors des indications de leur AMM, notamment lorsque cet usage ne repose pas sur les recommandations officielles des autorités sanitaires.

Animateur de la politique tarifaire conventionnelle avec les laboratoires, le CEPS peut jouer un rôle important dans cette régulation grâce au dialogue régulier qu'il entretient avec l'industrie pharmaceutique.

2. Présentation des options d'action possibles et de la mesure retenue

Le développement de l'usage des médicaments hors AMM relève en premier lieu des décisions des prescripteurs. Il apparaît toutefois que les laboratoires pharmaceutiques peuvent influencer sur le comportement des prescripteurs à travers leurs actions d'information du corps médical (visite médicale, presse professionnelle, courriers aux prescripteurs ...).

Une mesure législative est nécessaire pour compléter les compétences du comité et lui attribuer une mission spécifique dans ce domaine. Il est donc proposé de donner au CEPS les outils lui permettant d'encourager les laboratoires à développer de telles actions d'information spécifiquement ciblées sur le bon usage du médicament et la limitation des utilisations hors AMM. Plus précisément, le comité pourra conclure avec les laboratoires un accord conventionnel par lequel l'entreprise s'engage à mettre en œuvre, en direction des prescripteurs, des moyens d'information spécifiques lorsqu'est constaté un usage trop important de la prescription hors AMM et ce, sans motif légitime.

Afin de renforcer l'effectivité de cette mesure, le comité pourra infliger une pénalité financière à l'entreprise qui n'aurait pas respecté ses engagements conventionnels en la matière ou, si une convention n'a pas été conclue, qui n'aurait pas respecté le nouvel article L. 5121-16-1 du code de la santé publique proposé par le projet de loi et relatif au rôle des laboratoires en matière de bon usage des médicaments.

3. Impact des dispositions

Impact financier

Non quantifiable. Toutefois, une meilleure régulation du hors-AMM peut entraîner des économies pour l'assurance maladie.

S'agissant des pénalités financières, le rendement est aléatoire car lié aux manquements éventuels des entreprises qui pourraient être constatés.

Impacts économiques, sociaux et environnementaux

a) impacts économiques et sur les entreprises : la mesure peut constituer une charge supplémentaire pour les entreprises pharmaceutiques. Les entreprises seront conduites à exercer une surveillance renforcée pour identifier les usages hors AMM de leurs produits. Le médecin prescripteur occupe la place centrale dans l'usage de médicaments hors AMM.

Le laboratoire devra prouver au CEPS que toutes les mesures ont été prises pour limiter l'usage hors AMM. Dans le cas contraire, le CEPS le sanctionnera.

b) impacts sociaux (NB : sur l'emploi, la santé, l'inclusion sociale...) : Aucun.

c) impacts sur l'environnement : Aucun.

Impacts de la mise en œuvre de la mesure pour les différentes personnes physiques ou morales concernées

a) impact sur les personnes physiques : sans objet. b) impacts sur les administrations publiques ou des caisses de sécurité sociale : sans objet.

c) impact sur la charge administrative, dont impact sur les systèmes d'information : sans objet.

d) impact budgétaire : non quantifiable.

e) impact sur l'emploi : effectifs ETP à mobiliser, formation à assurer, compatibilité avec les moyens fixés par la COG (nouvelle allocation des moyens ou recrutement – temporaires ou permanents nécessaires..) : sans objet.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Liste de tous les textes d'application nécessaires et du délai prévisionnel de leur publication :

- Décret en Conseil d'Etat.
- Conventions spécifiques conclues entre le CEPS et les entreprises.
- Délai global prévisionnel d'un an après la publication de la loi.

Le CEPS pourrait le cas échéant mettre en place des indicateurs spécifiques (respect de la « population cible » de patients identifiée pour un médicament dans les indications de son AMM).

Chapitre 3 : La délivrance des médicaments

III.3. INTERDICTION DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

Selon l'article R.5121-48 du code de la santé publique (CSP), « *Indépendamment des décisions de modification d'office, de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique en limitant, le cas échéant, cette interdiction aux seuls lots de fabrication le nécessitant.* »

A ce jour, cette disposition est mise en œuvre dans l'hypothèse où, par exemple à la suite d'un incident survenu au cours du processus de production d'un médicament, un rappel ponctuel d'un ou de plusieurs lots est nécessaire, sans qu'une mesure relative à l'AMM elle-même (modification, suspension ou retrait) ne soit pour autant nécessaire. Chaque rappel de lot fait l'objet d'une alerte sur le site de l'Afssaps. En revanche, cette disposition n'est pas utilisée actuellement à des fins d'interdiction ou de limitation de délivrance d'un médicament.

L'article 117 de la directive 2001/83/CE modifiée concerne précisément la délivrance des médicaments. Il a fait l'objet de modification par les directives de 2004 et de 2010, résumé telle qu'elle suit :

Article 117 directive 2001/83/CE	Article 117 directive 2004/27/CE	Article 117 directive 2010/84/UE
<p>1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsque:</p> <p>a) il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,</p> <p>ou</p> <p>b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut,</p> <p>ou</p> <p>c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,</p> <p>ou</p> <p>d) les contrôles sur le médicament et/ou sur les</p>	<p>1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsqu'il est considéré que:</p> <p>a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou que</p> <p>b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut, ou que</p> <p>c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées, ou que</p> <p>d) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que</p> <p>e) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation</p>	<p>1. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 116, les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance du médicament soit interdite et que ce médicament soit retiré du marché lorsqu'il est considéré que:</p> <p>a) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou que</p> <p>b) l'effet thérapeutique du médicament fait défaut, ou que</p> <p>c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans les conditions d'emploi autorisées, ou que</p> <p>d) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que</p> <p>e) les contrôles sur le médicament et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation</p>

<p>composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée.</p> <p>2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.</p>	<p>de fabrication n'a pas été respectée.</p> <p>2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.</p>	<p>de fabrication n'a pas été respectée.</p> <p>2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.</p> <p>3. L'autorité compétente peut, pour un médicament dont la délivrance a été interdite ou qui a été retiré du marché conformément aux paragraphes 1 et 2, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance du médicament à des patients qui sont déjà traités avec ce médicament.</p>
---	--	---

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Cette mesure vise à compléter les dispositions actuelles en intégrant les modifications introduites par la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010.

Cette mesure de transposition tient compte des modifications apportées par la directive 2010/84/UE à l'article 117, qui sont la suppression de l'expression « *dans les conditions normales d'emploi* » ainsi que l'ajout d'un troisième paragraphe.

L'Agence pourra dans un souci de sécurité sanitaire empêcher la délivrance d'un médicament qu'elle considèrera comme présentant un risque majeur pour la santé publique. Toutefois, à titre exceptionnel et dans des conditions dans des conditions très encadrées, l'Agence pourra malgré cette interdiction, autoriser la délivrance du médicament à des patients traités avec ce médicament.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

L'introduction de cette disposition au niveau législatif permet de faire coexister à un même niveau, d'un côté, la possibilité d'agir sur l'AMM, de l'autre, celle d'agir sur la délivrance et le retrait d'un médicament.

3. Impacts des dispositions

Impact en termes de santé publique

Cette mesure vise à garantir que les patients n'aient pas accès à un médicament qui présente un risque pour la santé publique et cela dans les plus brefs délais. Ainsi, dans le cas où un médecin prescrirait un médicament dont la délivrance ait été interdite, le pharmacien ne pourra pas le dispenser.

Par ailleurs, cette mesure permet à l'Agence d'agir dans les cas où seuls certains lots de médicaments commercialisés nécessitent d'être retirés du marché. En effet, seule la délivrance de certains lots est impactée.

Impact administratif

L'application d'une telle disposition a des conséquences en termes de charge de travail administrative. En effet, cette mesure nécessite que tous les professionnels de santé soient informés dans les meilleurs délais possibles par l'agence d'une telle interdiction soit par courrier ou via des communiqués de presse, la presse professionnelle ou encore les Ordres professionnels.

Un suivi particulier de ces patients sera à prévoir par le médecin prescripteur sera à prévoir afin de garantir notamment une continuité des soins.

Impact environnemental

Cette mesure pourrait avoir des conséquences au niveau de l'environnement. Les industriels touchés par une mesure d'interdiction de délivrance et de retrait de certains lots, devront détruire les médicaments ou lots de médicaments qu'ils ne pourront plus commercialiser. Dès lors, la destruction devra être effectuée dans le respect de la réglementation en vigueur en la matière.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

L'application de cette disposition est subordonnée à la rédaction d'un décret en Conseil d'Etat.

Chapitre 4 : L'autorisation temporaire d'utilisation

III.4 MODIFICATION DE LA PROCEDURE D'OCTROI DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION NOMINATIVES

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

L'article L. 5121-12 du code de la santé publique précise que les dispositions de l'article L. 5121-8 (relatives à l'autorisation de mise sur le marché), ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies rares ou graves lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié. Il s'agit des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Il existe deux catégories d'ATU.

La première catégorie est définie au a) de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP). Elles sont dites « autorisations temporaires d'utilisation de cohorte ». Ces autorisations sont accordées ou refusées par l'AFSSAPS sur demande du laboratoire titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire. Elles sont accordées lorsque l'efficacité la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées aux vues des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. La demande est subordonnée par l'agence à la condition qu'elle soit sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information établi par le titulaire des droits d'exploitation et concernant notamment les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament ainsi autorisée.

La seconde catégorie est définie au b) de L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP). Elles sont dites « autorisations temporaires d'utilisation nominatives ». Elles sont autorisées ou refusées par l'agence lorsque ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité ou sécurité sont présumées ou qu'une issue fatale à court terme pour le patient est inévitabile.

Le b) de l'article L. 5121-12 du CSP précise que c'est au médecin prescripteur de solliciter cette demande auprès de l'AFSSAPS (l'entreprise titulaire des droits n'est donc pas partie à la procédure) et que cette autorisation est à durée limitée.

L'article R 5121 -73 du CSP précise que les ATU nominatives sont accordées pour la durée du traitement, dans la limite maximale d'un an. Elles sont renouvelables sur demande.

L'article L. 5121-12 du CSP précise en outre que les autorisations temporaires d'utilisation nominatives peuvent être subordonnées par l'AFSSAPS à la mise en place d'un protocole thérapeutique et de recueil d'informations. Ce protocole est établi, conformément à l'article R. 5121-70-1 du CSP avec le titulaire des droits ou son mandataire.

L'article R. 5121-152 du CSP précise que la pharmacovigilance s'exerce notamment pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12 du même code.

Les médicaments qui font l'objet d'ATU nominatives sont principalement :

- d'anciens produits bénéficiant généralement d'une AMM à l'étranger. Aucune AMM n'est sollicitée en France pour ces produits (suivant la procédure de reconnaissance mutuelle pour les AMM de l'UE ou de l'EEE) par ce que le marché est jugé insuffisamment rentable pour le titulaire de l'AMM (population cible limitée (ex maladies rares, formes pédiatriques d'IEC et d'autres hypertenseurs.)
- des produits en développement avec un projet de dépôt d'AMM dans l'indication de l'ATU ou non ;

- des produits en cours d'évaluation d'AMM, le plus souvent centralisée ;
- des médicaments visant à palier des suspensions ou des retraits d'AMM, des refus d'AMM en France, des arrêts de commercialisation par les firmes, des impossibilités d'inclure les patients dans les essais cliniques en cours.

La mise en œuvre du dispositif des ATU depuis 1994 a mis en exergue une certaine pérennisation de produits en ATU nominatives en l'absence de toute perspective de sortie du dispositif. Il s'agit le plus souvent de molécules anciennes.

Il convient de relever par ailleurs que les remontées d'efficacité et de tolérance à l'AFSSAPS ne sont pas systématiques du fait que la mise en place de protocoles d'utilisation thérapeutiques et de recueil d'informations est facultative pour les médicaments bénéficiant d'ATU nominatives.

Il existe également une forte pression des prescripteurs pour obtenir des ATU nominatives pour des médicaments de recours (nième ligne), en l'absence de données d'efficacité et de tolérance et alors qu'un grand nombre de patients sont potentiellement concernés.

Il faut noter enfin que le nombre d'ATU nominatives accordé par l'AFSSAPS chaque année est important et que la procédure est lourde et complexe.

Actuellement le coût des médicaments qui font l'objet d'ATU nominatives est libre et pris en charge intégralement par l'assurance maladie. Ce financement à prix libre pénaliserait la mise en place d'essais cliniques en France par les entreprises pharmaceutiques. Par ailleurs, le niveau des coûts de certains médicaments faisant l'objet d'ATU nominatives, notamment ceux qui bénéficient d'une désignation comme médicament orphelin, peut être très élevé.

Par ailleurs, la directive 2001/83/CE prévoit dans son article 5.1 la possibilité pour un Etat membre, « *en vue de répondre à des besoins spéciaux, d'exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe* ».

1.2 Les données chiffrées

En 2010, 22 800 ATU nominatives (initiales et renouvellement) ont été délivrées par l'AFSSAPS. 360 ont fait l'objet d'un refus.

En 2010, ces ATU nominatives ont concernés 240 médicaments, dont 70 ont fait l'objet cette année là pour la première fois d'une telle autorisation.

40 médicaments ayant bénéficié d'ATU nominatives concentraient les 3 quarts des patients traités en 2010 et la moitié (21 médicaments) disposaient d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de l'Union européenne au bénéfice de 6245 patients, soit 40 % de la totalité des patients.

En 2010, 10 nouvelles demandes d'ATU de cohorte ont été examinées.

1.3 Les éléments de droit comparé

Il existe un dispositif d'autorisation d'utilisation en amont de l'AMM notamment en Italie, en Espagne, en République tchèque et en Allemagne.

1.4 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le rapport des assises du médicament recommande :

- « *de prévoir un suivi actif des patients concernés par ces dérogations et systématiser les référentiels de prescription* » ;
- *d'anticiper et programmer, autant que possible, la sortie du « hors AMM ».*

L'IGAS, dans son rapport sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament, a préconisé de mettre fin à toute prescription hors AMM durable par modification, le cas échéant obligatoire de ladite AMM par l'Afssaps.

Le rapport d'information de l'AN en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur et la pharmacovigilance précise :

« La mise à disposition des médicaments auprès des patients ne doit en aucun cas s'apparenter à une sorte de formalité, mais doit être l'occasion d'un véritable filtre. Pour cela, il importe à la fois de privilégier les produits porteurs d'un véritable gain thérapeutique, et de gérer rigoureusement le régime des autorisations temporaires d'utilisation.

Les autorisations temporaires d'utilisation demeurent indispensables dans l'intérêt des malades, notamment ceux affectés de maladies rares ou orphelines, mais il importe de s'assurer qu'elles ne sont pas détournées de leur fin au détriment de la sécurité sanitaire. Ce dispositif permet en outre le traitement de nombreux malades en situation d'échec thérapeutique, par de nouveaux produits, bien avant leur autorisation de mise sur le marché.

Le passage de l'autorisation temporaire de cohorte vers l'autorisation de mise sur le marché peut d'ailleurs être jugé excessivement long dans certains cas.

Ces dérives sont d'autant plus regrettables que le prix des médicaments dotés d'une autorisation temporaire d'utilisation est libre. La mission insiste pour que l'agence soit particulièrement vigilante sur la légitimité des demandes d'autorisation temporaire ainsi que sur la longueur des délais donnés aux firmes pour solliciter l'autorisation de mise sur le marché et sur le respect par celles-ci de ces délais. Il convient également que l'agence veille au respect de l'égalité d'accès aux soins des patients dans le cadre du dispositif des autorisations temporaires. »

La mission Igas recommande de veiller à ce que le dispositif de l'ATU ne soit pas détourné de son objet.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Les ATU nominatives doivent permettre un accès précoce des patients à l'innovation médicamenteuse et répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

Le dispositif d'octroi des ATU nominatives doit garantir la qualité et la sécurité des thérapeutiques concernées et l'équité d'accès aux traitements.

Il convient également de veiller à ce que ce dispositif ne constitue pas un contournement de l'autorisation de mise sur le marché. A cette fin, l'utilisation temporaire autorisée doit s'inscrire dans une démarche conduisant, à court ou moyen terme, vers le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette exigence requiert une implication de l'entreprise titulaire des droits d'exploitation dans la procédure. Il convient enfin d'instaurer l'obligation pour l'entreprise d'assurer un suivi systématique des patients traités sur notamment la sécurité et l'efficacité des produits afin d'améliorer la connaissance du médicament.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

L'option qui consisterait à maintenir les textes en l'état ne semble pas recommandée. En effet, les médicaments qui font l'objet d'ATU nominatives sont aujourd'hui insuffisamment évalués, à la fois lors de l'examen initial puis, le cas échéant, à l'occasion des renouvellements, dans ce dernier cas, du fait de l'absence de suivi systématique de données d'efficacité et de tolérance. Par ailleurs, l'entreprise titulaire des droits d'exploitation n'est pas partie à la procédure d'octroi des autorisations nominatives.

L'option retenue dans le projet de loi permet de conditionner la recevabilité des demandes d'ATU nominatives au dépôt par le titulaire des droits d'exploitation d'une demande d'ATU de cohorte ou d'une demande d'AMM ou, à défaut, à la conduite d'essais cliniques par l'entreprise sur le territoire français.

Le suivi des patients traités est assuré par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi entre le titulaire des droits d'exploitation et l'agence. Celui-ci concerne l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population concernée.

Par dérogation, dans les cas exceptionnels, des ATU nominatives pourront être accordées en cas d'engagement du pronostic vital à court terme ou, dans le cas où une autorisation de mise sur le marché a fait l'objet d'un retrait ou d'un arrêt de commercialisation, si l'utilisation sollicitée est différente de celle(s) de l'autorisation de mise sur le marché. Des données relatives au suivi des patients seront transmises par le prescripteur à l'agence au terme de l'autorisation et, le cas échéant, lors de son renouvellement.

Les ATU sont délivrées pour une durée déterminée par l'agence en charge de la sécurité du médicament.

3. Impacts des dispositions

Impact pour les patients

Cette mesure devrait permettre une plus grande sélectivité des médicaments qui bénéficieront d'ATU nominatives en augmentant le niveau d'exigence requis pour leur octroi.

Les patients bénéficieront de traitements mieux évalués notamment lorsque la demande repose sur un dossier de demande d'ATU de cohorte ou d'AMM. Les patients auront également la perspective de disposer à terme d'un médicament autorisé dans le cadre du droit commun.

Les patients seront mieux surveillés compte tenu de l'obligation, pour les laboratoires concernés, d'effectuer un suivi systématique renforcé.

Ce dispositif incitera à la réalisation d'essais cliniques sur le territoire national et ne sera pas mis en œuvre à leur détriment.

L'accès aux médicaments à titre « compassionnel » sera maintenu à titre dérogatoire :

- pour les patients dont le pronostic vital est engagé à court terme
- pour les médicaments faisant l'objet d'un arrêt de commercialisation, ce qui permettra la poursuite du traitement des patients souffrant de maladies rares en dehors des indications de l'AMM du produit.

Impact en termes de charge administrative

Ces dispositions généreront à moyen terme une baisse de l'activité du service en charge des ATU à l'AFSSAPS.

Impact pour les entreprises

Elles devront assurer le suivi des patients pour les ATU nominatives, à l'exception de celles accordées à titre dérogatoire. Elles le font déjà pour les ATU de cohorte. En effet, tous les patients bénéficiant d'une ATU de cohorte sont traités et surveillés suivant des critères établis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi par l'Afssaps selon un modèle publié sur le site internet de l'agence. L'information collectée par l'entreprise pharmaceutique est régulièrement transmise à l'agence pour analyse.

A l'heure actuelle, l'Afssaps recense 22 800 ATU nominatives (initiales et renouvellement) et 15 400 patients (dont 5 500 enfants). Elles correspondent à 240 médicaments dont les 40 premiers sont utilisés

chez les $\frac{3}{4}$ des patients. Parmi ces 40 premiers médicaments, 21 ont une AMM dans un autre Etat membre et correspondent à 6245 patients.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret d'application doit intervenir pour préciser les modalités d'application de l'article, notamment pour préciser les délais d'instruction des demandes d'ATU de cohorte.

Des dispositions transitoires sont prévues dans le projet de loi pour la gestion des ATU octroyées avant l'entrée en vigueur de la loi et leur renouvellement. .

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

Dans la partie législative actuelle du code de la santé publique (CSP), un article pose la base législative en matière de pharmacovigilance. L'article L. 5121-20 13° dispose que « *les règles applicables à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments et sur les produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP, notamment les obligations de signalement incombant aux membres des professions de santé et aux entreprises exploitant un médicament ou un produit, ainsi que les modalités de signalement d'effets indésirables effectué directement par les patients ou communiqué par les associations agréées de patients* » sont déterminées par décret en Conseil d'Etat.

L'article L. 5421-6 du CSP sanctionne pénalement (amende d'un montant de 30 000 euros) les manquements commis par une entreprise exploitant un médicament ou un produit en matière de pharmacovigilance : absence de déclaration d'un effet indésirable grave, absence de transmission du rapport périodique actualisé ou défaut de présence en continu d'une personne responsable.

Les articles R. 5121-150 à R. 5121-180 du CSP traitent également de la pharmacovigilance.

1.2 Des données chiffrées

En l'état actuel des textes, seule la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus est obligatoire. Concernant les pharmaciens, ils n'ont l'obligation de déclarer que les effets indésirables graves ou inattendus des médicaments qu'ils ont délivrés.

En 2010 :

- 58 % des effets indésirables de la base nationale de pharmacovigilance sont graves ;
- 66% des notifications émanent des professionnels spécialistes qui recueillent en majorité des effets graves ;
- 7% des notifications proviennent des médecins généralistes ;
- 14 % proviennent des pharmaciens ;
- 8% des signalements de la base nationale proviennent des patients.

1.3 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Dans le cadre des assises du médicament, le groupe qui a travaillé sur le thème « renforcer le système de surveillance du médicament » a revendiqué la nécessité d'améliorer le circuit actuel de collecte d'information des effets indésirables. Le groupe de travail indique que « tout doit être fait pour lutter contre la sous-notification, ce qui implique de faciliter le travail des collecteurs (professionnels et patients) et d'améliorer la qualité des déclarations. Au-delà, de manière générale, il s'agit de promouvoir le réflexe de notifier. » Il a notamment émis la proposition de « développer la notification des effets indésirables par les patients ».

Le rapport rendu par l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) préconise une refonte de la pharmacovigilance. Ce rapport indique qu'une « évolution vers une pharmacovigilance plus large apparaît dans la récente directive européenne qui précise l'objectif du système de pharmacovigilance mis en œuvre par les Etats membres : recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament au termes de son autorisation de mise sur le marché, ainsi que lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs de médication). Elle comporte également les effets indésirables présumés survenant après une exposition sur le lieu de travail. » D'après l'IGAS, les

évolutions instituées par la directive 2010/84/UE en matière de pharmacovigilance favorisent une « démarche de prévention et sont cohérentes avec les objectifs de pharmacovigilance présentés par l'Afssaps ». « L'activité de pharmacovigilance est clairement perçue comme constituant un enjeu tout au long de la vie du médicament. »

Le rapport d'information de l'Assemblée Nationale, insiste sur le constat de la sous-notification des effets indésirables en France et la nécessiter de lutter contre cette sous-notification. Selon le président du Haut conseil de la santé publique, dont les propos sont repris dans ce rapport, il est indispensable « d'inciter les différents acteurs à mieux déclarer les effets indésirables ». Le rapport de l'AN appuie ces propos, en rappelant que « tous les acteurs du système de santé, et non pas seulement certains médecins » doivent être sensibilisés à la pharmacovigilance, mais aussi les pharmaciens, les patients et les associations de patients.

Le rapport rendu par le Sénat préconise que « l'expérience et les observations des patients doivent notamment peser davantage dans le système de santé. » Selon le rapport d'information, l'exclusion du patient du système français de pharmacovigilance constituait également un facteur de sous-notification de ces événements : « les déclarations individuelles constitueraient une source d'information complémentaire à la notification par les professionnels de santé et particulièrement utile pour mieux connaître les- 77 -conséquences - prouvées ou ressenties - de l'utilisation de médicaments sur la qualité de vie, au-delà des constatations strictement médicales. »

1.4 Les éléments de droit comparé

La mission IGAS cite en exemple le système anglo-saxon de la « *yellow card* » (carton jaune) en raison de la simplicité de son fonctionnement pour les différents notificateurs (professionnels de santé ou patients). D'après l'IGAS, une des priorités pour rendre la pharmacovigilance française plus adaptée, c'est de « permettre une notification selon l'ensemble des modalités possibles », à l'instar de ce qui est déjà mis en place aux Royaume-Uni et aux Etats-Unis.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Les dispositions relatives à la pharmacovigilance ont pour objet de fixer un cadre législatif en la matière qui permette de cibler les différents acteurs qui concourent à la pharmacovigilance ainsi que les obligations principales qui leur incombent dans ce domaine.

Cette mesure vise également à sanctionner, de manière pénale, les acteurs qui ne respecteraient pas leurs obligations de déclaration d'effets indésirables. Des sanctions administratives relevant de la compétence de l'agence chargée de la sécurité du médicament sont également prévues dans le présent projet de loi.

2.2 Les différentes options possibles

Il n'existe pas d'alternative. Il s'agit de transposer la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Il est nécessaire de donner une base législative aux obligations fondamentales qui incombent à chaque acteur intervenant dans l'accomplissement des activités de pharmacovigilance. En raison de l'importance des obligations relative à la pharmacovigilance, il n'est pas satisfaisant de se limiter à compléter la partie réglementaire aux vues des différentes modifications résultant de la directive 2010/84/UE. L'établissement d'une sanction pénale doit respecter plusieurs principes de valeur constitutionnelle : ceux de légalité des délits et des peines, de nécessité et de proportionnalité des peines, de personnalité des peines et de non rétroactivité des lois répressives d'incrimination plus sévères.

En application du principe de proportionnalité et dans un souci d'harmonisation des peines avec celles existantes en matière de matériovigilance, le quantum de la peine en cas de défaut de déclaration d'un effet indésirable a été augmenté à trois ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende.

3. Impacts des dispositions

Impact en termes de santé publique

Le fait d'étendre le recueil d'information à tous les effets indésirables permettra de prendre en compte toutes les données disponibles sur le médicament au moment de l'évaluation.

La pharmacovigilance est l'outil majeur visant à garantir la sécurité des patients quant à l'utilisation des médicaments.

Impact administratif

Le recueil des effets indésirables va entraîner une charge de travail supplémentaire pour l'Afssaps. En effet, désormais tous les effets indésirables suspectés sur le territoire devront être enregistrés par l'Afssaps, la déclaration étant à ce jour limitée aux seuls effets indésirables graves et inattendus. L'enregistrement se fera notamment soit par la transmission d'un formulaire soit *via* la base européenne de déclaration dès lors qu'elle sera effective pour certaines notifications. Le volume d'information que recevra l'Afssaps sera plus important qu'aujourd'hui et donc le recueil, le traitement et l'analyse des informations nécessiteront la mise en place de moyens supplémentaires.

Afin de pouvoir assurer cette charge de travail en plus, la création de postes sera probablement nécessaire.

Impact sur les industriels

Le recueil d'effets indésirables aura les mêmes conséquences en termes de charges de travail auprès des industriels qu'auprès de l'Afssaps, ils devront également enregistrer tous les effets indésirables suspectés dont ils auront connaissance, ce qu'il font déjà. Si le taux de notification augmente, cette activité augmentera en proportion.

Impact financier

La charge de travail évoquée ci-dessus va avoir des répercussions en termes de coûts financiers pour les industriels qui vont devoir mettre en œuvre les moyens nécessaires pour assurer le respect de leurs obligations.

Ces répercussions seront les mêmes pour l'Afssaps.

Impact juridique

Il s'agit d'une mesure de transposition de la directive 2010/84/UE du parlement et du conseil modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Dans le cas où l'on ne transposerait pas les dispositions relatives à la pharmacovigilance dans notre droit interne, la France s'exposerait à des recours en contentieux de la Commission européenne, assortis de sanctions financières.

Cette mesure vise également à ériger au niveau législatif les obligations en matière de pharmacovigilance, et de mettre en place des sanctions pénales et financières à l'encontre des acteurs qui ne respecteraient pas leurs obligations respectives.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Cette mesure nécessite l'adoption d'un décret en Conseil d'Etat qui permettra en outre d'achever la transposition de la directive 2010/84/UE.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

Le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain accorde la faculté aux laboratoires d'effectuer pour leurs vaccins de prescription médicale obligatoire (PMO), des publicités grand public (Art. 88.4 de la directive). Cette faculté est accordée à titre dérogatoire car le principe général prévoit l'interdiction de faire de la publicité pour les médicaments de PMO (Art. 88.1 de la directive) et pour les médicaments remboursables (Art. 88.3 de la directive). Les vaccins relevant pour la plupart de ces deux catégories, cette double dérogation doit s'interpréter de manière stricte.

En effet, l'article 88.4 de la directive prévoit que l'interdiction de faire de la publicité pour les médicaments de PMO ne s'applique pas aux campagnes de vaccination faites par l'industrie et approuvées par les autorités compétentes des Etats membres.

Cette disposition communautaire lie tout État membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en lui laissant la compétence quant à la forme et aux moyens pour approuver les campagnes vaccinales.

Au niveau national, l'article L.5122-6 du code de la santé publique (CSP) prévoit que « les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires *in extenso* facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné et sans renvoi, que le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) détermine sur la base de ses avis ».

1.2 Les données chiffrées

Le rapport d'activité de l'Afssaps pour l'année 2010 indique que 28 publicités de vaccins destinées au public ont été déposées à l'Afssaps.

Les supports les plus utilisés sont essentiellement des supports papiers. Plus précisément, par ordre décroissants : brochures, posters, annonce presse, sites internet, vitrine, film, spot radio.

Sur les 28 publicités, 1 publicité a fait l'objet d'un refus, les autres ont été octroyées sous réserves de corrections.

1.3 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le Haut Conseil en Santé Publique s'est prononcé le 31 janvier 2011 en défaveur du principe de la publicité pour les vaccins destinée au public et faite par les laboratoires. A titre subsidiaire, il estime qu'il conviendrait que les indications de l'AMM qui ne font pas l'objet d'une recommandation par le HCSP, ne puissent représenter un axe de communication dans la publicité.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

La présente mesure a pour objet de circonscrire les vaccins pouvant faire l'objet de publicité à ceux figurant sur une liste fixée par arrêté, établie pour des motifs de santé publique conformément à l'avis du HCSP.

Les campagnes de publicité pour un vaccin peuvent porter sur l'ensemble des indications mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou sur les seules indications, parmi les indications d'AMM, pour lesquelles la vaccination est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

A titre d'exemple, les publicités pour les vaccins anti-papillomavirus mentionnent la vaccination des jeunes filles de 14 ans et des populations de rattrapage jusqu'à 23 ans, conformément aux recommandations du HCSP, alors que l'indication de l'AMM est beaucoup plus large (9 à 26 ans).

D'autres publicités, comme celles d'un vaccin anti-pneumococcique, mentionnent l'ensemble des indications de l'AMM, alors que la vaccination n'est recommandée, au niveau national, que dans le but de prévenir une des indications, véritable enjeu de santé publique.

Le HCSP, saisi à ce sujet, a confirmé cette lecture de la recommandation. Cette dernière a du sens dans l'acceptation des enjeux de la vaccination par le public.

Cette mesure vise à faire respecter la politique vaccinale, y compris dans les publicités élaborées par les laboratoires pharmaceutiques.

Ainsi, lorsqu'un vaccin est recommandé par le HCSP, la communication promotionnelle doit se limiter aux seules indications qu'il recommande. Aussi, lorsque le HCSP ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin, la publicité sur ce vaccin doit être interdite.

Cette mesure vise également à ce que le public reçoive une information claire et cohérente sur les enjeux de la vaccination.

En effet, devant l'ébranlement de la confiance des Français dans le médicament suite à l'affaire Médiateur®, et la défiance injustifiée sur l'innocuité des vaccins, cette mesure prévoit que le ministre chargé de la santé, approuve l'opportunité d'une campagne publicitaire concernant un vaccin.

Ainsi après avis du HCSP, le ministre déterminera le caractère opportun ou non d'une campagne publicitaire pour un vaccin déterminé. Un arrêté du ministre chargé de la santé fixera la liste de vaccins établie pour des motifs de santé publique et pouvant faire l'objet d'une campagne de vaccination, dans le respect de la directive 2001/83/CE modifiée selon laquelle les autorités compétentes approuvent les campagnes de vaccination.

En effet, dans la version actuellement en vigueur, les campagnes publicitaires pour les vaccins doivent d'ores et déjà être assorties des mentions minimales obligatoires (MMO). Toutefois, un arrêté ministériel vient préciser le formalisme de ces MMO afin d'assurer qu'elles soient lisibles et ainsi garantir au patient une meilleure information.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Face aux difficultés soulevées au paragraphe ci-dessus, les textes doivent être d'avantage clarifiés et plus particulièrement, le rôle de chaque intervenant dans le système d'autorisation des publicités pour les vaccins. C'est pourquoi la seule option consiste en une clarification de la loi en cohérence avec les priorités vaccinales et la politique de santé publique menée par le ministre chargé de la santé.

3. Impacts des dispositions

En termes de santé publique, cette mesure permet d'apporter, au public, une information claire et cohérente sur les enjeux de la vaccination.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Deux arrêtés du ministre chargé de la santé sont nécessaires pour l'application de cette mesure.

III.VI.2 PUBLICITE DE RAPPEL

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

La publicité de rappel pour un médicament est une publicité qui fait référence à – ou qui rappelle - une autre publicité classique pour un médicament. La spécificité de la publicité de rappel consiste en une dérogation au principe de l'exhaustivité de la reproduction des mentions prévues par le code communautaire et par le code de la santé publique (CSP).

En effet, les mentions obligatoires pour la publicité des médicaments sont strictement encadrées par le code communautaire.

L'article 89.1 du code communautaire relatif au médicament prévoit que toute publicité auprès du public faite à l'égard d'un médicament doit comporter au moins :

- le nom du médicament, ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'une seule substance active,
- les informations indispensables pour un bon usage du médicament,
- une invitation expresse et lisible à lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur l'emballage extérieur, selon le cas ».

Cet article est transposé en droit national au dernier alinéa de l'article L. 5122-6 du CSP et à l'article R. 5122-3 du CSP.

Par ailleurs, l'article 91.1 du code communautaire relatif au médicament prévoit que la publicité faite à l'égard d'un médicament auprès des personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer « doit comporter :

- les informations essentielles compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit,
- la classification du médicament en matière de délivrance ».

Cet article est transposé en droit national à l'article R.5122-8 du CSP pour la publicité à destination des professions de santé.

Toutefois, par dérogation aux dispositions précitées, l'article 89.2 du code communautaire relatif aux médicaments précise qu'une publicité de rappel peut être effectuée. Cet article accorde la faculté aux Etats Membres de l'Union Européenne d'autoriser ou non les laboratoires pharmaceutiques à effectuer un rappel d'une publicité de leur médicament auprès du public. La même faculté est prévue à l'article 91.2 en ce qui concerne les publicités auprès des personnes habilitées à prescrire ou délivrer des médicaments. Contrairement à la publicité classique des médicaments, la publicité de rappel ne comporte qu'un nombre d'informations limité : le nom du médicament, sa Dénomination Commune Internationale (DCI) et la marque du médicament, contrairement à la publicité classique qui contient un nombre plus important de mentions.

Ces dispositions communautaires ont été transposées en droit français par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament et codifiées au 5° de l'article L.5122-16 du CSP.

Cette disposition n'ayant pas été appliquée en l'absence de décret d'application, aucune donnée ne peut être recueillie.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Cette mesure s'inscrit dans la démarche globale d'amélioration de la qualité de l'information relative au médicament. En effet, la publicité de rappel ne contient que très peu d'informations alors qu'il s'agit de médicament, nécessitant des conditions d'utilisation particulières nécessaires à son bon usage.

Ainsi, permettre la réalisation de ces rappels publicitaires est contreproductif en matière d'information sur les médicaments à destination des prescripteurs, des dispensateurs et plus particulièrement du public qui ne dispose pas des connaissances suffisantes pour pouvoir y associer des données de bon usage. L'option qui avait été choisie de permettre la diffusion des publicités de rappel, en transposant dans leur ensemble les articles correspondants de la directive précitée, laisse entendre que le médicament est un produit de consommation courante. Ceci n'est pas souhaitable sur le plan de la santé publique et ce d'autant plus dans le contexte actuel qui consiste à accroître le niveau d'information du public et plus particulièrement des patients.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Dans la mesure où les autorités sanitaires françaises ne souhaitent pas autoriser la publicité de rappel pour les médicaments et que le droit communautaire le permet, la seule option consiste en l'abrogation de la mesure initialement transposée.

3. Impacts des dispositions

Le droit communautaire laisse la compétence aux Etats Membres quant à l'autorisation ou non de la publicité de rappel (cf. point 1).

Cette mesure d'abrogation est donc conforme au droit communautaire.

Elle n'a pas d'impact pour les industriels car la mesure n'avait jamais été mise en œuvre.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Aucune disposition réglementaire n'est nécessaire.

III.VI.3 CONTROLE A PRIORI DE LA PUBLICITE A L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

Il résulte des dispositions de l'article L.5122-9 du code de la santé publique (CSP) que « *la publicité pour un médicament auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art doit faire l'objet, dans les huit jours suivant sa diffusion, d'un dépôt auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* ».

En pratique, la publicité auprès des professionnels de santé est d'abord diffusée avant de faire l'objet d'un contrôle par l'Afssaps. Lors du contrôle, le non respect des dispositions prévues dans le CSP amènera l'Afssaps à solliciter la commission de publicité pour avis. Celle-ci pourra se prononcer en faveur de mises en demeure ou d'interdiction. La décision finale reviendra au directeur général de l'Afssaps. Dans le cadre d'un renforcement du contrôle des publicités à destination des professionnels de santé, il est proposé de remplacer le contrôle *a posteriori* par un contrôle *a priori* et de prévoir une sanction pénale en cas de non respect de cette disposition.

Ainsi, à l'instar de la publicité destinée au public, la publicité à destination des professionnels de santé fera l'objet d'un contrôle *a priori*.

La sanction pénale actuellement en vigueur dans le CSP, pour les publicités à destination des professionnels, en cas d'absence de dépôt (Cf. Article L.5422-3) est alignée sur celle prévue en cas de diffusion d'une publicité destinée au public sans autorisation préalable de l'Afssaps, soit 37 500 euros d'amende.

« Article L. 5422-3 - *Toute publicité telle que définie par l'article L. 5122-1 effectuée auprès des professionnels de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art, et qui n'a pas fait l'objet du dépôt prévu à l'article L. 5122-9 est punie de 37500 euros d'amende.* »

1.2 Les données chiffrées

Le Rapport d'activité de l'Afssaps pour l'année 2010 indique les éléments suivants :

8200 dossiers de publicité à destination des professionnels de santé ont été déposés.

Le délai de traitement est variable. Il va de 3 mois à 2 ans en fonction des priorités attribuées aux dossiers selon les critères établis par l'Afssaps et sous réserve que les dossiers de plus d'un an soient rattachés à des dossiers de moins d'un an. 14% des dossiers déposés ont fait l'objet de correction, mise en demeure ou interdiction. Ces décisions peuvent être réparties comme suit : 1085 dossiers mis en demeure, 12 dossiers interdits, sachant que chaque dossier fait l'objet de plusieurs remarques. Le nombre total de corrections demandées n'est pas quantifiable mais est très supérieur au nombre de dossiers de mise en demeure ou interdits.

Par ailleurs, l'agence indique que les dossiers font l'objet de dépôt de manière irrégulière au cours d'une année. Une concentration est remarquée sur 3 périodes : septembre, décembre et mars.

1.3 Les avis des instances qui se sont exprimées dans le cadre des travaux préparatoires

Le groupe n°4 des « Assises du médicament »¹⁹ s'est prononcé en faveur de l'instauration d'un contrôle *a priori* de la publicité à destination des professionnels de santé.

¹⁹ <http://www.sante.gouv.fr/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament.html>

Il est indiqué dans le rapport du groupe 4 des Assises du médicament (p.22) que « dans l'affaire Médiateur, les pratiques promotionnelles du laboratoire expliquent probablement l'envolée des prescriptions hors-AMM » et plus loin « on peut donc considérer que ce sont les outils de la promotion du Médiateur à destination des professionnels de santé qui sont en grande partie à l'origine de l'explosion des prescriptions hors AMM. Si un contrôle a priori des documents promotionnels des laboratoires Servier à destination des professionnels de santé avait existé, ces publicités auraient très probablement été interdites, car non-conforme à l'AMM. Il s'agit donc d'être pro-actif, et non réactif, intervenir avant que le mal soit fait ».

La proposition de loi relative au système français du contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments²⁰, présentée par M. Bernard DEBRE – député - prévoit également un contrôle *a priori* de la publicité pour les professionnels dans son article 12. Cet article prévoit que le régime de la publicité à destination des professionnels est aligné sur celui de la publicité auprès du public pour laquelle une autorisation préalable de l'AFSSAPS est exigée.

« Article 12 - Le premier alinéa de l'article L. 5122-9 du code de la santé publique est ainsi rédigé : *La publicité pour un médicament auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art fait l'objet d'une autorisation préalable par l'Agence française du médicament, dénommée « visa de publicité ». Ce visa est délivré pour une durée qui ne peut excéder la durée de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments soumis à cette autorisation. »*

Le rapport d'informations du Sénat précise que :

« *Au vu des nombreuses critiques relatives à la publicité présentée dans la presse médicale, il convient par ailleurs d'aligner le régime de la publicité relative aux professionnels sur celle relative au grand public, avec un contrôle a priori ...²¹.* »

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

L'instauration d'un contrôle *a priori* permet de s'assurer que toutes les publicités diffusées sont conformes au bon usage du médicament et à la réglementation issue du CSP avant la diffusion de la publicité. Ceci évite la diffusion de messages erronés qu'il n'est pas toujours possible de corriger dans l'esprit des professionnels de santé et qui peuvent entraîner des habitudes de prescription et générer des erreurs de prescription.

En effet, le délai entre le dépôt, par le laboratoire, des publicités à contrôler et le temps de traitement par l'Afssaps, peut aller de quelques mois à plus d'une année (cf. point 1). Pendant ce temps, l'information promotionnelle continue à être diffusée, induisant le prescripteur en erreur et générant des prescriptions parfois contraires au bon usage.

S'agissant de la sanction pénale, le montant de l'amende en cas de non obtention d'une autorisation préalable n'a pas été modifié à l'occasion de cette disposition puisqu'il était identique à celui encouru en cas de manquement à l'obligation de dépôt (Cf. Point1.). Toutefois, l'article L. 5422-3 du CSP est abrogé et l'article L. 5422-6 est modifié pour élargir l'infraction au cas de l'absence d'autorisation préalable par l'Afssaps pour les publicités destinées aux professionnels. Le regroupement au sein d'un unique article est prévu puisque l'infraction et la sanction sont identiques pour les deux types de publicité.

²⁰ <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion3500.asp>

²¹ Le rapport d'information du Sénat fait au nom de la mission commune d'information sur : « Médiateur : évaluation et contrôle des médicaments », p.199.

2.2 Les différentes options possibles

Une des solutions aurait pu correspondre au maintien du contrôle *a posteriori* de ce type de publicité avec un renforcement des moyens humains afin que le délai de traitement soit réduit. Toutefois, cette option ne garantit pas au destinataire de la publicité que le message soit conforme aux dispositions du CSP. Ainsi, le critère relatif à l'amélioration de la qualité de l'information relative au médicament n'aurait pas été satisfait.

Une autre option aurait pu être de transférer le contrôle de l'AFSSAPS à la HAS.

Ce transfert n'est pas souhaitable. En effet, l'AFSSAPS a des pouvoirs de police sanitaire et de contrôle dont ne dispose pas la HAS. De plus, il importe de préserver des liens étroits entre le contrôle de la publicité pour un médicament et les évolutions de son AMM et son suivi de pharmacovigilance, qui sont également des compétences de l'AFSSAPS.

Au final, pour améliorer la qualité de l'information promotionnelle relative au médicament et s'assurer en amont que le message publicitaire est approprié, il convient de contrôler *a priori* la publicité à destination des professionnels de santé, comme c'est déjà le cas pour la publicité destinée au public.

Une période transitoire est nécessaire pour passer du contrôle *a posteriori* au contrôle *a priori*.

3. Impacts des dispositions

Pour l'Agence :

L'instauration du contrôle *a priori* va contraindre l'agence à rendre une décision dans des délais plus brefs. Ceci va nécessiter des moyens supplémentaires en raison de la charge plus importante de travail à prévoir.

A noter : en 2009, 8 229 documents promotionnels en faveur de médicaments et à destination des professionnels de santé ont été déposés, pour lesquels 180 mises en demeure (portant sur 709 dossiers) et 16 interdictions (portant sur 48 dossiers) ont été prononcées.

Pour les professionnels de santé :

Ils bénéficieront d'une information de meilleure qualité car elle aura fait l'objet d'un contrôle préalable de l'Agence. Ceci favorisera le bon usage des médicaments.

Pour les patients :

Cette mesure s'inscrit dans le dispositif général de la protection du patient. L'amélioration de l'information promotionnelle destinée aux professionnels de santé aura un impact sur la prescription faite au patient (Cf. Point 2.)

Cette mesure vise également à restaurer la confiance du public dans le système de santé. En effet il est rassurant pour le patient de savoir que l'information promotionnelle a fait l'objet d'un contrôle, par l'autorité de santé, avant diffusion.

Pour les industriels :

Avant de diffuser un document publicitaire, ils devront attendre la réponse de l'Agence. Ils devront intégrer ces délais dans la programmation de leur campagne publicitaire. Cette mesure ne devrait pas avoir d'impact sur les campagnes mais nécessitera de l'anticipation de la part des laboratoires afin d'obtenir l'autorisation pour débiter la campagne.

Articulation avec le droit communautaire :

La directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, lie dans ce domaine tout Etat Membre quant au résultat à atteindre, tout en lui laissant la compétence quant à la forme et aux moyens pour contrôler les publicités relatives aux médicaments.

En effet, l'article 97.1 de la directive précitée prévoit que « Article 97.1. Les États membres veillent à ce qu'il existe des moyens adéquats et efficaces pour contrôler la publicité faite à l'égard des médicaments. Ces moyens, [...] peuvent se fonder sur un système de contrôle préalable... »

Cette mesure est donc conforme au droit communautaire.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

La modification des mesures réglementaires déjà en vigueur sera à prévoir via un décret en Conseil d'Etat afin de les adapter et de tenir compte de cette nouvelle modalité de contrôle de la publicité à destination des professionnels de santé.

Ces modifications réglementaires s'appuieront sur le régime de la publicité destinée au public qui prévoit également un contrôle *a priori*.

Des dispositions transitoires sont prévues dans le projet de loi.

III.VI.4 EXPERIMENTATION RELATIVE A LA VISITE MEDICALE EN ETABLISSEMENT DE SANTE

1. Diagnostic

1.1 L'information par démarchage et prospection sur les médicaments : état des lieux

a) Situation au niveau national

La visite médicale est la présentation verbale, à but promotionnel, d'un médicament, aux personnes habilitées à le prescrire ou à le délivrer. Celle-ci est effectuée par un visiteur médical (article L 5122-11 et R 5122-11 du code de la santé publique) sur la base de documents publicitaires.

Ces documents sont contrôlés *a posteriori* par l'Afssaps, en vertu de l'article L 5122-9 du code de la santé publique. Il n'existe aucune disposition relative à la qualité du discours du visiteur médical.

b) La Charte de la visite médicale

Afin de mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins, le législateur a prévu qu'une charte de qualité serait conclue, entre le LEEM et le CEPS. Cette charte, signée en décembre 2004, a pour but de « renforcer le rôle de la visite médicale dans le bon usage du médicament et la qualité de l'information ». Les laboratoires sont tenus d'obtenir une certification censée attester de la conformité de leur visite médicale à la charte. Cette certification porte essentiellement sur les procédures d'organisation de la visite médicale au sein des entreprises pharmaceutiques.

c) Situation au niveau européen

La directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 a procédé à une harmonisation dans le domaine de la publicité pour les médicaments.

A ce titre, l'article 93 de la directive 2001/83/CE précitée dispose que :

« 1. Les délégués médicaux doivent être formés par la firme qui les emploie de façon adéquate et posséder des connaissances scientifiques suffisantes pour donner des renseignements précis et aussi complets que possible sur les médicaments qu'ils présentent.

2. Lors de chaque visite, les délégués médicaux sont tenus de remettre à la personne visitée ou de tenir à sa disposition, pour chacun des médicaments qu'ils présentent, le résumé des caractéristiques du produit complété, si la législation de l'État membre le permet, par les informations sur le prix et les conditions de remboursement visées à l'article 91, paragraphe 1.

3. Les délégués médicaux sont tenus de rapporter au service scientifique visé à l'article 98, paragraphe 1, toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui leur sont communiqués par les personnes visitées. »

1.2 Des données chiffrées

Les ressources consacrées par l'industrie pharmaceutique à la promotion du médicament représentent 2,78 milliards d'euros en 2004, selon les données rapportées par le LEEM. A raison de 2 milliards d'euros, soit trois quarts des dépenses de promotion, la visite médicale constitue donc le poste le plus important.

Toutefois, les tendances les plus récentes montrent un certain déclin de la profession de visiteur médical. Ainsi, leur nombre est passé entre 2005 et 2010 de 23 250 à 18 295 (sources Eurostat²² et LEEM²³). Et le nombre moyen de visites reçues chaque année par un médecin généraliste est estimé à environ 330.

Comme le relève l'IGAS dans son rapport de septembre 2007 relatif à l'information des médecins généralistes sur le médicament, les médecins recourent très largement aux visiteurs médicaux. Seulement 3 à 5 % d'entre eux déclarent ne recevoir aucun visiteur médical. Parmi la majorité de médecins recevant des visiteurs médicaux, un tiers d'entre eux accepte plus de sept visiteurs par semaine.

Le rapport montre également l'influence de la visite médicale sur les habitudes de prescriptions des professionnels de santé. Selon une autre étude portant sur 602 généralistes, il apparaît que ceux d'entre eux qui voient le plus de visiteurs médicaux sont aussi ceux qui prescrivent le plus.

Par ailleurs, si le rapport IGAS précise que le contrôle par la commission de publicité des aides de visite utilisés par les visiteurs médicaux constitue une garantie, l'essentiel dans la visite réside dans la qualité de l'échange oral et non dans les documents montrés.

Le rapport souligne le peu de moyens permettant de contrôler ce discours et de faire état du seul dispositif permettant d'apprécier la visite médicale : l'observatoire de la revue « Prescrire », qui a fonctionné de 1991 à 2006. Des médecins volontaires appréciaient chaque visite médicale, notamment en confrontant les informations diffusées lors de la visite au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Il ressort de ces observations, qu'entre 1999 et 2007, dans 10% des cas les informations annoncées ne sont pas celles du RCP, dans 5% des cas les posologies ne sont pas celles du RCP, dans environ 70% des cas les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les précautions d'emploi ou les effets indésirables ne sont pas spontanément présentés, enfin dans 20% des cas, le RCP n'est pas spontanément remis même si cette remise est obligatoire. L'avis de la Commission de Transparence semble systématiquement remis.

1.3 Des avis dans le cadre des travaux préparatoires au projet de loi

Le rapport IGAS de septembre 2007 relatif à l'information du médecin généraliste sur les médicaments rappelle que « le législateur pour mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins a prévu qu'une charte de qualité serait conclue entre le LEEM et le CEPS. Cette charte signée le 22 décembre 2004, a pour but de renforcer le rôle de la visite médicale dans le bon usage du médicament et la qualité de l'information. Les entreprises pharmaceutiques sont tenues d'obtenir une certification censée attester de la conformité de leur visite médicale à la charte....La certification de la visite constitue une exigence pour les entreprises. Toutefois, elle porte essentiellement sur les procédures alors que **l'enjeu majeur réside dans la modulation des messages par les services marketing et le contenu effectif des échanges entre le visiteur et le médecin.** »

Dans le cadre des Assises du médicament, des recommandations ont été faite sur la pratique de la visite médicale. Le principe retenu est **d'améliorer et d'encadrer la visite médicale**.

Dans ce contexte, le groupe de travail 4 des Assises du médicament préconise :

« 1. *d'améliorer la qualité de la visite médicale en :*

- *Révisant les critères de la part variable des visiteurs médicaux pour la faire dépendre uniquement de critères de qualité ;*
- *Mettant en place un système de veille sur la qualité de la visite médicale sous l'égide de la HAS en désignant des groupes de médecins sentinelles tournants ;*

²² Les nouvelles stratégies d'optimisation de la visite médicale, 2006

²³ <http://www.leem.org/fr/article/statistiques-de-visite-medicale>

- Supprimant parallèlement le dispositif de certification instauré par la charte de la visite médicale sous l'égide de la HAS en renforçant la réglementation sur les avantages attribués aux professionnels de santé (avec une application plus transversale) ;
- Fixant aux laboratoires des objectifs qualitatifs, en termes de bon usage du médicament, et instaurer un système de bonus-malus suivant les résultats de chaque entreprise ;
- Renforçant le rôle et l'indépendance du pharmacien responsable ;
- Améliorant et contrôlant mieux les documents utilisés lors de la visite médicale. En particulier, rendre obligatoire la conformité des documents promotionnels avec les avis de la commission de la transparence de la HAS.

2. de mieux encadrer les pratiques en :

- **Encadrant mieux la visite médicale dans les établissements de santé ;**
- Empêchant le ciblage individuel de la visite médicale : n'autoriser la diffusion de données de vente vis-à-vis des prescripteurs qu'au niveau national, régional, départemental ;
- Affirmant explicitement le caractère promotionnel de la visite médicale et de l'ensemble des actions de promotion.

3. de diminuer le nombre de visites médicales par médecin en :

- Fixant un objectif quantitatif de visites médicales sur certains médicaments considérés comme problématiques ;
- Augmentant la taxe sur la promotion des produits de santé en élargissant son assiette à la publicité dans les médias spécialisés ;
- Limitant la visite médicale aux molécules innovantes. »

Le rapport de l'IGAS de juin 2011 sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament met en exergue la nécessaire indépendance de l'information des professionnels de santé.

A ce titre, il indique :

« Le constat sur ce sujet a été fait maintes fois, comparant la faiblesse des autorités publiques à l'influence des firmes pharmaceutiques. Les pouvoirs publics se satisfont de cette situation, voire l'estiment inéluctable, se contentant de taxer les comportements plutôt que de les changer (ex : taxe sur les dépenses de promotion), de mettre en œuvre des régulations a minima et le plus souvent formelle car non contrôlées et non sanctionnées (ex : sur la visite médicale : charte CEPS-LEEM, certification par la Has). La mission estime cette situation dépassée et de fait sans véritable comparaison à l'étranger. »

« La mission estime qu'il n'y pas d'alternative à l'interdiction de la visite médicale comme les tentatives de régulation menées depuis quelques années l'ont montré. Il s'agit à cet égard d'un enjeu financier majeur de 1,1 milliards d'euros.

En cohérence avec cette interdiction, la mission propose : la baisse à due concurrence des prix des médicaments ; le recyclage de cette économie pour financer le développement professionnel continu par les universités et par des réseaux professionnels désormais indépendants des firmes ; le recyclage de cette économie pour financer la politique d'information publique coordonnée et pratique vers les professionnels de santé et vers le grand public décrite précédemment ; le recyclage de cette économie dans la recherche publique et privée en faveur du médicament. »

Le rapport d'information déposé en juin 2011 par l'Assemblée Nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur® et la pharmacovigilance²⁴ préconise quant à lui, de « mieux encadrer la visite médicale ».

Il est ainsi proposé des « pistes de réforme pour mieux encadrer la visité médicale. Si l'on veut que le visiteur médical recueille auprès des médecins le plus d'informations possible concernant les effets indésirables, comme c'est son rôle, il faut qu'il soit mieux informé sur le plan scientifique. Par ailleurs (...)

²⁴ Rapport d'information de l'Assemblée Nationale en conclusion des travaux de la mission sur le Médiateur® et la pharmacovigilance, présenté par M. Door, 22 juin 2011, p. 88 et suivantes.

on pourrait modifier le mode de rémunération du délégué médical, en faisant intervenir des indicateurs de qualité dans sa part variable ».

Le rapport d'information de juin 2011 du Sénat sur : « Médiateur ® : évaluation et contrôle des médicaments », il est rappelé que : « la moitié de la prescription des généralistes serait prédéterminée par la prescription hospitalière. Point n'est besoin d'autres éléments pour comprendre l'intérêt de la visite médicale à l'hôpital, qui est une pratique courante, selon les nombreux témoignages recueillis. Elle a pour objectif d'influencer les leaders d'opinion que sont les médecins hospitaliers, leurs pratiques et discours traçant la voie pour leurs collègues. ».

La mission souligne que :

« la seule alternative est :

- soit de **maintenir la visite médicale**, en considérant qu'il s'agit d'une promotion comme une autre et en mettant en place des contre-feux par nature limités (vigilance de médecins « sentinelles », certification) ;

- soit d'**interdire le démarchage des médecins par les laboratoires** afin que les médecins s'orientent naturellement vers des voies garantissant que des informations totalement impartiales seront délivrées.

Après une analyse détaillée des « effets indésirables » de la visite médicale, et au vu d'une balance bénéfiques-risques clairement en sa défaveur quelles que soient les limitations mises en place et les indications proposées, votre mission commune d'information s'est orientée vers la seconde solution.

C'est la raison pour laquelle votre mission commune d'information propose de mettre un terme à la profession de visiteur médical. Le diplôme (et la carte professionnelle qui l'accompagne) aujourd'hui nécessaire pour exercer l'activité de démarchage des médecins ne serait plus délivré et le nombre de visiteurs médicaux serait donc réduit au cours des années. Ils seraient les seuls à pouvoir continuer à exercer leur activité, inaccessible à tout nouvel entrant.»

Particulièrement, il est ainsi proposé de « mettre un terme à la profession de visiteur médical et la transformer en confiant à la HAS la formation et la gestion des personnels concernés » (proposition n°51). A la mission de préciser que « leur exclusivité garantira le maintien de leur emploi et leur rémunération. La formation de ces visiteurs devrait être assurée ou certifiée par la HAS qui assurera également la gestion de ces personnels. La transformation serait opérée progressivement dans un délai qui pourrait aller de cinq à dix ans. En effet, parallèlement à cette extinction des visiteurs médicaux travaillant pour les laboratoires, la mise en place de visiteurs médicaux publics, rattachés à la Haute Autorité de santé sera engagée».

2. Objectif et options

2.1 Objectif poursuivi par la mesure

A cet égard, afin d'améliorer la publicité véhiculée par le visiteur médical, la mesure proposée prévoit de lancer une expérimentation à l'hôpital, afin que la visite ne soit plus réalisée dans le cadre d'entretien individuel mais qu'il y ait une visite médicale effectuée dans le cadre collectif c'est-à-dire devant plusieurs prescripteurs et le pharmacien de l'établissement.

De manière générale, la limitation du champ d'application d'un dispositif législatif n'est possible que dans les cas exceptionnels où cette rupture d'égalité est justifiée par une différence de situation caractérisée ou un intérêt général suffisant.

En l'espèce, cette mesure est axée sur l'hôpital dans un premier temps compte tenu de son impact sur la prescription en ville, avant d'être étendue, le cas échéant, à la médecine de ville. En effet, de nombreuses prescriptions sont initiées à l'hôpital avant d'être poursuivies en ville.

En effet, une telle modalité organisationnelle de la visite médicale permettrait :

- D'améliorer la qualité du discours du visiteur pour renforcer la qualité de l'information sur le médicament

Une présentation groupée devant plusieurs médecins doit inciter le visiteur à mieux moduler son discours car il sera confronté à des praticiens ayant des niveaux de connaissance différents sur la pathologie, les stratégies thérapeutiques et le médicament présenté. Ils pourront être amenés à rectifier les écarts de présentation du visiteur ou compléter ses omissions. Principalement, les risques d'influence entre la personne chargée de la présentation du médicament et le prescripteur se trouveront limités.

Ainsi améliorer la qualité du discours du visiteur est en faveur d'une amélioration de la qualité de l'information qui est donnée au prescripteur. *In fine*, cette mesure s'inscrit dans le dispositif général de la protection du patient.

- De rendre la visite médicale plus interactive

Lors d'une visite groupée, les praticiens ont la possibilité d'échanger sur leurs expériences avec le médicament présenté et confronter leur pratique avec celle d'autres praticiens. Les échanges lors de la visite seront plus riches.

2.2 Options possibles et nécessité de légiférer

- a) Le maintien des dispositions actuelles en l'état n'est pas suffisant.

L'IGAS relève dans son rapport de 2007 sur l'information des médecins généralistes sur le médicament²⁵ que cet observatoire « a relevé que, lors de 74 % des visites médicales, les effets indésirables du produit étaient passés sous silence. Les contre-indications et interactions médicamenteuses n'étaient évoquées que lorsque le médecin posait la question, c'est-à-dire dans 76 % des cas. ». Conclusion sans appel de la revue Prescrire, « la visite médicale n'est pas un vecteur d'information utile pour les professionnels de santé qui privilégient la qualité des soins. Elle reste un outil professionnel précieux pour les firmes, mais ne doit pas être confondue avec une source de données fiables ».

- b) Une autre proposition consistait à interdire la visite médicale, comme le préconise le rapport de l'IGAS sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament.

Le rapport de l'Assemblée Nationale pose également « *la question de savoir si les exigences de la sécurité sanitaire n'impose pas de mettre fin, purement et simplement, à la visite médicale.* » et y répond par la négative.

En effet, « *dès lors qu'elle est encadrée et contrebalancée par d'autres moyens d'information, il n'a pas paru judicieux à la mission de supprimer la visite médicale. Celle-ci conserve son intérêt pour éclairer les praticiens sur les nouveaux médicaments, dont certains apportent de réels progrès en termes d'efficacité thérapeutique ou de tolérance* »

En outre, cette proposition ne peut pas être retenue car elle est contraire au droit communautaire sur les entreprises.

3. Impact de la disposition retenue

Pour les entreprises : le visiteur médical aura une part de logistique plus importante à assurer, devra mieux préparer ses visites et enfin pourrait être amené à faire des visites plus longues lui permettant de traiter toutes les questions qui seront abordées. Cette mesure pourra être mise en place notamment lors des réunions de staffs.

²⁵ <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000703/0000.pdf>

Cette mesure pourrait avoir pour conséquence des plans sociaux touchant environ un tiers des effectifs des visiteurs médicaux hospitaliers (perte d'environ 1500 emplois sur une population estimée à 4000 personnes)

- pour les professionnels de santé des établissements de santé : il sera nécessaire d'organiser leur exercice pour planifier les rendez vous de visites groupées. Une amélioration de la qualité de l'information délivrée sur le médicament est à prévoir. Ces réunions collectives seront susceptibles de favoriser les échanges entre praticiens.

- pour les patients : l'amélioration de la qualité de l'information aura un impact sur la qualité des prescriptions dont le patient bénéficiera in fine. Cette mesure s'inscrit dans le dispositif général de la protection du patient.

4. Modalités d'application de la disposition retenue

Les dispositions envisagées nécessiteront une circulaire afin de préciser les modalités de mise en œuvre de cette expérimentation.

III.VI.6 OBLIGATION POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DE GARANTIR LE BON USAGE DES MEDICAMENTS QU'ELLE EXPLOITE

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

L'article L. 5121-153 du CSP définit le mésusage comme une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 de ce même code.

L'article R. 5121-171 du CSP prévoit l'obligation, pour les entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques, de signaler les effets indésirables à l'AFSSAPS dans les meilleurs délais et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information. Cette obligation représente un moyen pour l'agence d'avoir connaissance d'utilisations hors AMM susceptibles de présenter un danger pour les patients.

Tout manquement à cette obligation peut être sanctionné pénalement de 30 000 € d'amende (article L. 5124-6-1 du CSP).

Cette obligation permet à l'AFSSAPS de disposer d'une information sur les effets indésirables liés à des utilisations hors AMM des produits.

L'article 5.3 de la directive 2011/83/CE dispose :

« Sans préjudice du paragraphe 1, les États membres établissent des dispositions visant à garantir que la responsabilité civile ou administrative du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des fabricants et des professionnels de santé n'est pas engagée pour toutes les conséquences résultant de l'utilisation d'un médicament en dehors des indications autorisées ou de l'utilisation d'un médicament non autorisé, lorsque cette utilisation est recommandée ou exigée par une autorité compétente en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires, qui sont susceptibles de causer des dommages. Ces dispositions s'appliquent indépendamment du fait qu'une autorisation, nationale ou communautaire, ait été accordée ou non. »

Une lecture de cette article *a contrario* permet de prévoir une obligation de moyens à la charge de l'industrie pharmaceutique en vue de garantir une utilisation de son produit dans le champ pour lequel il est autorisé.

L'article 87 de la directive précitée indique également que « (...) la publicité faite à l'égard d'un médicament doit favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés ».

La directive 2010/84/UE prévoit dans son article 21 bis qu'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie notamment de la condition suivante : inclure dans le système de gestion des risques certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Actuellement, les entreprises signalent auprès de l'AFSSAPS les effets indésirables dont elles ont connaissance sur les spécialités qu'elles exploitent.

Ces obligations sont manifestement insuffisantes comme l'atteste l'importance du mésusage de la spécialité MEDIATOR® et ses conséquences

Il convient de responsabiliser les entreprises sur l'utilisation de leurs médicaments, notamment lorsqu'ils sont prescrits en dehors des indications de leurs AMM. En effet, les entreprises pharmaceutiques, grâce à leurs réseaux de visiteurs médicaux qui ont un contact direct avec les prescripteurs, peuvent disposer d'une connaissance fine des utilisations hors AMM de leurs produits.

La présente mesure vise à associer les industries en vue de garantir une utilisation des spécialités pharmaceutiques conforme aux indications de l'AMM. Elle s'inscrit dans le cadre d'une politique de bon usage du médicament.

2.2-Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

L'option qui consisterait à maintenir les textes en l'état est insuffisante, comme l'a montré l'affaire MEDIATOR®.

Les entreprises sont garantes du bon usage des médicaments qu'elles exploitent. Elles seront soumises à une obligation de moyens en la matière. Elles devront développer des outils leur permettant de repérer toute utilisation non conforme au cadre de l'AMM ou aux recommandations de l'AFSSAPS. Au vu de ces mésusages, ces entreprises pourront prendre toutes les mesures d'information appropriées pour limiter ces pratiques, telles qu'une information rapide des prescripteurs. Il leur appartiendra également d'aviser sans délai l'AFSSAPS de toute utilisation non conforme repérée.

3. Impacts des dispositions

Cette mesure devrait se traduire par une charge de travail supplémentaire pour l'AFSSAPS qui devra apprécier si l'utilisation repérée, non conforme au cadre de l'AMM, est susceptible de faire l'objet d'une recommandation thérapeutique temporaire ou d'une alerte des prescripteurs si cette utilisation présente un risque pour les patients.

Pour l'assurance maladie, ces dispositions devraient contribuer à limiter les utilisations de médicaments hors AMM et donc les coûts supportés à ce titre par l'assurance maladie.

Les entreprises pharmaceutiques auront la charge d'assurer une veille sur les utilisations hors AMM de leurs spécialités, ce qui se traduira pour elles également par une surcharge en termes de gestion.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret d'application n'est pas nécessaire.

III.VII.1 OBLIGATION DE CERTIFICATION DES LOGICIELS D'AIDE A LA PRESCRIPTION

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

L'offre en logiciels d'aide à la prescription (LAP) médicale certifiés, selon la procédure élaborée par la HAS en vertu de l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale (CSS), et l'utilisation qui en est faite par les médecins reste encore marginale au regard du marché existant.

On compte à ce jour deux LAP certifiés : AlmaPro 2.10 de l'association Alma certifié le 6 novembre 2009 et CrossWay Premium v19.11 de Cegedim certifié le 5 avril dernier, utilisés respectivement par environ 200 et 8000 médecins.

Or un LAP certifié est capable d'améliorer la sécurité de la prescription, de faciliter le travail du prescripteur, de favoriser la conformité réglementaire de l'ordonnance et de diminuer le coût du traitement à qualité égale.

Par conséquent, **il importe de rendre obligatoire la certification des LAP pour contribuer à leur appropriation large par les médecins**. Ces derniers vont, en outre, être incités à disposer de LAP certifiés grâce au versement par l'assurance maladie d'une aide à l'utilisation ou à l'acquisition de ces produits prévu au 21^{ème} alinéa de l'art L. 162-5 CSS : le montant et les modalités d'attribution restent toutefois encore à définir dans le cadre de la négociation conventionnelle avec les médecins.

2. Options possibles et nécessité de légiférer

Deux options se présentent :

Une première option consiste à rendre obligatoire par les médecins l'utilisation des LAP certifiés. Une telle mesure semble difficile à faire appliquer et de surcroît à contrôler.

Une seconde option propose donc de faire peser l'obligation de certification sur les éditeurs de logiciels. Le marché à terme sera composé uniquement de LAP certifiés et les médecins incités, notamment financièrement, à s'équiper pourront ainsi choisir un Lap parmi ceux certifiés, garants de leur qualité. Cette option est privilégiée.

Aussi, en complément de l'aide conventionnelle octroyée aux médecins, non encore effective, **la mesure consiste à rendre obligatoire la certification de LAP, au plus tard le 1^{er} janvier 2015**. Ce délai a été accordé afin de laisser aux éditeurs le temps nécessaire pour faire certifier leurs produits et de disposer d'une offre suffisante de LAP certifiés sur le marché.

En effet, le recours simultané à ces deux leviers devrait conduire les médecins à s'équiper en grand nombre en LAP certifiés. L'aide financière seule, sauf à être démesurément attractive, ne suffirait pas à changer la donne. Il importe donc d'agir en amont auprès des éditeurs de logiciels en les obligeant à faire certifier leurs produits selon le référentiel de la HAS par des organismes certificateurs.

A terme, les médecins souhaitant s'équiper en LAP trouveront dorénavant sur le marché uniquement des produits certifiés et pendant dans la période transitoire, ceux qui voudront acquérir un LAP auront intérêt à choisir un produit certifié plutôt qu'un autre car la certification deviendra à terme la règle.

Consultations préalables

Le conseil de la CNAMTS, les conseils d'administration de l'ACOSS, de la CNAF, de la CNAVTS, de la CCMSA et du RSI, et la commission nationale des accidents du travail et des maladies professionnelles ont rendu un avis sur cette mesure.

La mesure devra être consultée auprès de la HAS. S'agissant du décret d'application, il devra être notifié à la commission européenne compte tenu du risque de frottement de l'obligation avec le droit communautaire.

3. Aspects juridiques

3.1 Articulation de la mesure avec le droit européen en vigueur

a) La mesure applique-t-elle une mesure du droit dérivé européen (directive) ou relève-t-elle de la seule compétence des Etats membres ?

La mesure relève de la compétence nationale.

b) La mesure est-elle compatible avec le droit communautaire, tel qu'éclairé par la jurisprudence de la Cour de justice des communautés européennes (CJCE) : règles relatives à la concurrence, aux aides d'Etat, à l'égalité de traitement, dispositions de règlement ou de directive et/ou avec celle de la Cour européenne des droits de l'Homme (CEDH)

Comme elle impose une obligation de certification pour la vente du produit sur le territoire français, le décret d'application devra être notifié à la commission européenne.

3.2 Introduction de la mesure dans l'ordre juridique interne

a) Possibilité de codification

Oui dans le code de la sécurité sociale

b) Abrogation de dispositions obsolètes

Non

c) Application de la mesure envisagée dans les collectivités d'outre mer

NB : Préciser l'application pour les DOM et pour les COM (Mayotte, St P&M, St Martin & St Barthélemy, autres – Polynésie, etc)

Non prévu

4. Impact des dispositions

Impact financier :

Aucun impact financier de la mesure (hormis l'éventuelle aide versée par l'assurance maladie aux médecins utilisateurs ou acquéreurs de LAP certifiés négociées dans le cadre de la négociation conventionnelle avec les médecins)

Impacts économiques, sociaux et environnementaux :

a) impacts économiques

Le secteur économique des éditeurs va être impacté en les obligeant à revoir leurs axes de travail prioritaires sur leurs développements informatiques de leurs logiciels pour intégrer la certification avec, pour conséquence, une possible concentration du marché en fonction de la demande et aussi une éventuelle augmentation des prix de vente de leurs produits.

b) impacts sociaux (*NB : sur l'emploi, la santé, l'inclusion sociale...*) :

non

c) impacts sur l'environnement

non

Impacts de la mise en œuvre de la mesure pour les différentes personnes physiques ou morales concernées

a) impact sur les personnes physiques

-impact sur la charge de travail des éditeurs de logiciels qui ont déjà de nombreux axes de travail à forts enjeux (DMP, interopérabilité etc)

-impact sur les conditions d'exercice des prescripteurs : amélioration de leurs pratiques de prescription médicamenteuse

b) impacts sur les administrations publiques ou des caisses de sécurité sociale : non

c) impact sur la charge administrative, dont impact sur les systèmes d'information : non

d) impact budgétaire : non

e) impact sur l'emploi : effectifs ETP à mobiliser, formation à assurer, compatibilité avec les moyens fixés par la COG (nouvelle allocation des moyens ou recrutement – temporaires ou permanents – nécessaires.) Impact sur l'organisme qui procèdera à la certification des LAP et LAD en termes de charge de travail, voire création de nouveaux organismes de certification afin d'absorber la demande et les nouvelles exigences portant à la fois sur les LAP et sur les LAD, Actuellement la société SGS-ICS est le seul organisme national accrédité par essai de type des LAP en médecine ambulatoire.

5. Présentation de la mise en œuvre, du suivi et de l'évaluation

5.1 Liste de tous les textes d'application nécessaires et du délai prévisionnel de leur publication

5.2 Existence de mesures transitoires

Non

5.3 Délais de mise en œuvre pratique par les caisses de sécurité sociale ou les cotisants

Un décret en CE fixera les modalités d'application de la mesure. La mesure sera effective au plus tard le 1^{er} janvier 2015, période transitoire nécessaire pour permettre aux éditeurs de faire certifier leurs produits.

5.4 Modalités d'information des assurés ou cotisants

5.5 Suivi de la mise en œuvre

- des indicateurs spécifiques sont-ils prévus (qualité de service, efficacité socioéconomique, efficience) ?

non

III.VII.2 OBLIGATION DE CERTIFICATION DES LOGICIELS D'AIDE A LA DISPENSATION

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention du législateur

Les logiciels de dispensation en officine sont des outils fortement implantés dans les officines et largement utilisés par les pharmaciens dans leurs exercices quotidiens de conseil et de dispensation pharmaceutique.

Les logiciels d'aide à la dispensation (LAD) proposés à la vente aux pharmaciens d'officine ne font l'objet d'aucune procédure de certification. Il existe par conséquent une variété de produits n'apportant pas les mêmes garanties de sécurité et de qualité de dispensation pharmaceutique. La Haute Autorité de santé n'a, en effet, pas dans ses missions celles d'établir une procédure de certification pour ces LAD contrairement aux logiciels d'aide à la prescription (LAP) destinés aux médecins.

Le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) a publié en avril 2008 la charte qualité pour les logiciels à l'usage de l'exercice officinal qui recense les fonctionnalités minimales à intégrer aux logiciels métiers officinal.

La HAS et le CNOP ont signé le 15 octobre 2009 une convention de partenariat ayant pour objet l'élaboration d'une procédure de certification des LAD en officine.

Depuis cette date, la situation n'a guère évolué. Il est donc proposé de rendre obligatoire la certification des LAD afin de garantir leur qualité.

2. Les options possibles et la nécessité de légiférer

Deux options se présentent :

- la première consiste à rendre obligatoire l'utilisation des LAD certifiés par les pharmaciens.
- la seconde option propose de faire peser l'obligation de certification sur les éditeurs de logiciels. Cette option est privilégiée.

Aussi, la mesure proposée vise à rendre obligatoire, après une période transitoire, la certification des LAD selon un référentiel établi par la HAS et étendre à cette occasion les missions de la HAS à ce champ.

La certification des LAD a pour finalité notamment :

- de sécuriser la dispensation des médicaments et produits prescrits
- de faciliter la vérification de la conformité réglementaire de l'ordonnance
- de mettre à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments dispensés

3. Consultations préalables à la saisine du Conseil d'Etat

Ex. Le conseil de la CNAMTS, les conseils d'administration de l'ACOSS, de la CNAF, de la CNAVTS, de la CCMSA et du RSI, et la commission nationale des accidents du travail et des maladies professionnelles ont rendu un avis sur le PLFSS.

(Autres consultations non obligatoires)

La mesure devra être consultée auprès de la HAS. S'agissant du décret d'application, il devra être notifié à la commission européenne compte tenu du risque d'incompatibilité de l'obligation avec le droit communautaire.

4. Aspects juridiques

4.1 Articulation de la mesure avec le droit européen en vigueur

a) La mesure applique-t-elle une mesure du droit dérivé européen (directive) ou relève-t-elle de la seule compétence des Etats membres ?

La mesure relève de la compétence nationale.

b) La mesure est-elle compatible avec le droit communautaire, tel qu'éclairé par la jurisprudence de la Cour de justice des communautés européennes (CJCE) : règles relatives à la concurrence, aux aides d'Etat, à l'égalité de traitement, dispositions de règlement ou de directive...et/ou avec celle de la Cour européenne des droits de l'Homme (CEDH) ?

Comme elle impose une obligation de certification pour la vente du produit sur le territoire français, le décret d'application devra être notifié à la commission européenne.

4.2 Introduction de la mesure dans l'ordre juridique interne

a) Possibilité de codification

Oui dans le code de la sécurité sociale et dans le code de la consommation

b) Abrogation de dispositions obsolètes

Non

c) Application de la mesure envisagée dans les collectivités d'outre mer

NB : Préciser l'application pour les DOM et pour les COM (Mayotte, St P&M, St Martin & St Barthélémy, autres – Polynésie, etc)

Non prévu

5. Impacts des dispositions

Impact financier : Non

Impacts économiques, sociaux et environnementaux

a) impacts économiques

Le secteur économique des éditeurs va être impacté en les obligeant à revoir leurs axes de travail prioritaires sur leurs développements informatiques de leurs logiciels pour intégrer la certification avec, pour conséquence, une possible concentration du marché en fonction de la demande et aussi une éventuelle augmentation des prix de vente de leurs produits.

b) impacts sociaux (*NB : sur l'emploi, la santé, l'inclusion sociale...*)

c) impacts sur l'environnement

Impacts de la mise en œuvre de la mesure pour les différentes personnes physiques ou morales concernées

a) impact sur les personnes physiques

- -impact sur la charge de travail des éditeurs de logiciels
- -impact de santé publique positif sur les conditions d'exercice des dispensateurs

b) impacts sur les administrations publiques ou des caisses de sécurité sociale : non

c) impact sur la charge administrative, dont impact sur les systèmes d'information : non

d) impact budgétaire : non

e) impact sur l'emploi : effectifs ETP à mobiliser, formation à assurer, compatibilité avec les moyens fixés par la COG (nouvelle allocation des moyens ou recrutement – temporaires ou permanents – nécessaires.)

Impact sur l'organisme qui procèdera à la certification des LAP et LAD en termes de charge de travail, voire création de nouveaux organismes de certification afin d'absorber la demande et les nouvelles exigences portant à la fois sur les LAP et sur les LAD, Actuellement la société SGS-ICS est le seul organisme national accrédité par essai de type des LAP en médecine ambulatoire.

6. Présentation de la mise en œuvre, du suivi et de l'évaluation

6.1 Liste de tous les textes d'application nécessaires et du délai prévisionnel de leur publication

6.2 Existence de mesures transitoires ?

non

6.3 Délais de mise en œuvre pratique par les caisses de sécurité sociale ou les cotisants

Un décret en CE fixera les modalités d'application de la mesure. Celle-ci sera effective au plus tard le 1^{er} janvier 2015. Cette période transitoire est nécessaire pour établir dans un premier temps le référentiel de certification des LAD par la HAS et permettre aux éditeurs de faire certifier leurs produits.

6.4 Modalités d'information des assurés ou cotisants

6.5 Suivi de la mise en œuvre

- des indicateurs spécifiques sont-ils prévus (qualité de service, efficacité socioéconomique, efficience) ?

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1 L'état actuel du droit et son application

I. - L'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale (CSS) prévoit la possibilité qu'un accord précise le cadre des conventions déterminant les relations entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et chacune des entreprises exploitant des médicaments visés à l'article L. 162-16-4.

L'accord-cadre entre le CEPS et les entreprises du médicament encadre, depuis 2003, la réalisation d'études pharmacoépidémiologiques post inscription.

Trois types d'études peuvent être demandés par le CEPS :

- des études d'impact en termes de morbi mortalité ;
- des études aux fins essentiellement économiques ;
- des études dans le cadre d'un contrat de partage des risques.

II. - L'article L. 161-28-1 du CSS crée un système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui contribue :

1. *« à la connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'assurance maladie par circonscription géographique, par nature de dépenses, par catégorie de professionnels responsables de ces dépenses et par professionnel ou établissement ;*
2. *à la transmission en retour aux prestataires de soins d'informations pertinentes relatives à leur activité et leurs recettes, et s'il y a lieu à leurs prescriptions ;*
3. *A la définition, à la mise en œuvre et à l'évaluation de politiques de santé publique.*

Les données reçues et traitées par le système national d'information interrégimes de l'assurance maladie préservent l'anonymat des personnes ayant bénéficié des prestations de soins. »

Ce dispositif a été mis en place avec notamment pour objectif une meilleure connaissance des modalités de recours aux soins et des dépenses des assurés.

Sous forme rendue anonyme, le SNIIRAM regroupe les informations suivantes :

- les données de liquidation des organismes d'assurance maladie (actes et prestations remboursés), conservées deux ans, outre l'année en cours ;
- les données relatives aux séjours dans les établissements de santé (données regroupées dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI) ;
- le numéro de l'affection de longue durée et les codes de la classification internationale des maladies ;
- les données sociodémographiques des patients (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la Couverture maladie universelle) ;
- des informations sur les professionnels de santé et les établissements de soins ;
- des éléments médico-administratifs, notamment : les codes CIP de l'ensemble des médicaments remboursés ;
- les codes détaillés des actes de biologie et des dispositifs médicaux ;
- l'ensemble des actes techniques médicaux, à l'exception de ceux des anatomo-cytopathologistes.

Le SNIIRAM est un « entrepôt de données » qui comporte des bases de données thématiques ou « datamarts » dans lesquels ne figurent plus l'identification du bénéficiaire ou du prescripteur. Les données sont ainsi agrégées en fonction des champs d'intérêt de l'assurance maladie ou des demandeurs.

III.- L'institut des données en santé (IDS) a pour mission d'assurer la cohérence et de veiller à la qualité des systèmes d'informations utilisés pour la gestion du risque maladie et de veiller à la mise de ses

membres, de la HAS, des Unions régionales des médecins exerçant à titre libéral, ainsi que des organismes désignés par décret en Conseil d'Etat, à des fins de gestion du risque maladie ou pour des préoccupations de santé publique des données issues des systèmes d'information de ses membres dans des conditions garantissant l'anonymat (article 64.1 de la loi 2004/810 du 13 août 2004)

L'IDS a notamment pour mission de favoriser l'utilisation des bases de données de santé et de favoriser la mise en commun de données de santé provenant de sources différentes.

IV. – La loi du 17 mai 2011 relative à la simplification et à l'amélioration de la qualité du droit fixe des règles de droit commun s'agissant de la création, de l'organisation, du fonctionnement et de la dissolution des groupements d'intérêts publics (GIP).

1.2 Les données chiffrées

Le SNIIRAM contient les données d'assurance maladie de la population française soit 63 millions de personnes.

A partir du SNIIRAM, un échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) a été créé.

Il résulte d'un sondage au 1/97ème sur une clef du numéro d'identification des bénéficiaires qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (500 000 bénéficiaires en 2009 hors fonctionnaires et étudiants). Cet échantillon est permanent et comporte des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires. La dépense moyenne de soins calculée en 2007 sur l'EGB est très proche de celle calculée sur la base exhaustive. La taille de l'échantillon est actuellement d'environ 600 000 personnes.

L'EGB permet la réalisation d'études longitudinales. Il est possible de reconstituer l'ensemble des parcours de soins des patients sur une longue période à partir des données de consommation de médecine de ville et des données hospitalières médicalisées du PMSI grâce à un identifiant commun anonyme au SNIIRAM et au PMSI. L'EGB peut être conservé pendant 20 ans.

1.3 Les avis des instances qui se sont exprimés dans le cadre des travaux préparatoires

Le groupe de travail 2 des Assises du médicament chargé d'élaborer des recommandations sur le renforcement du système de surveillance du médicament préconise de « *renforcer les ressources humaines (pharmaco-épidémiologie, informatique, ...) du gestionnaire du SNIIRAM pour permettre l'évolution et l'enrichissement du système et d'accompagner les demandes d'extraction* ».

Le rapport de l'Igas, rendu en juin 2011, recommande :

- l'ouverture du SNIIRAM aux agences sanitaires, à la Haute autorité de santé afin que ces institutions puissent réaliser en interne leurs propres études ;
- l'encadrement strict des études sur le SNIIRAM dans le cadre d'appel comportant une partie libre, ouverte exclusivement au public, et une partie ciblée, ouverte aux acteurs du secteur public et privé, y compris à l'industrie pharmaceutique.

Le rapport d'information de l'Assemblée nationale émet également trois recommandations sur le sujet :

- porter la durée de conservation des données du SNIIRAM à trois ans, outre l'année en cours ;
- réglementer strictement l'accès aux bases de données hospitalières et à celles issues de l'assurance maladie de manière à éviter leur utilisation à des fins purement lucratives ;
- définir une politique d'accès pour les chercheurs et les autorités sanitaires au numéro de sécurité sociale (NIR) en vue de la réalisation de recherches médicales ou en pharmacovigilance et d'études de santé publique.

« *L'amélioration du recueil et de l'exploitation des données de santé* » est également une des pistes de réflexion formulée par la mission d'information sénatoriale. Dans ce cadre, la mission recommande :

- d'étendre à 15 ans (et non plus 2 ans plus l'année en cours) la durée de conservation des données, et d'adapter les modalités d'archivage de la CNAM (durée et archivage en ligne) ;

- d'organiser le croisement des données issues des différentes bases (régimes obligatoires d'assurance maladie, régimes complémentaires, PMSI, SNIIRAM, registre des décès, dossier pharmaceutique) ;
- de raccourcir la durée des décisions nécessaire pour avoir accès aux données, qui seraient accessibles directement aux agences sanitaires, et ouvertes aux chercheurs et aux unités de recherche dans les institutions publiques et dans les associations ;
- d'augmenter les moyens de l'Institut des données de santé.

1.4 Les éléments de droit comparé

La base de données utilisée au Royaume-Uni (General Practise Research Database-GRPD) porte sur 5 millions de patients. Elle est constituée à partir des données issues de 625 cabinets de soins primaires. Les données disponibles portent sur un champ beaucoup plus large car l'objectif initial du SNIIRAM était une amélioration de la connaissance sur les parcours de soins et les dépenses des patients alors que la GPRD est gérée par une division spécifique de l'agence anglaise du médicament. Son objectif principal est la sauvegarde de la santé publique, les études réalisées à partir de cette base concernent particulièrement l'épidémiologie, la sécurité des médicaments, les analyses bénéfice/risque. Compte tenu de ses modalités de constitution et de son objectif, la GPRD comporte de très nombreuses données cliniques et sur le mode de vie des patients qui n'existent pas dans le SNIIRAM.

En Europe, le projet ENCEPP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology) correspond à la création d'un réseau de pharmaco-épidémiologistes susceptibles de réaliser des études post AMM. Parmi les thématiques d'études prioritaires figurent les études sur la sécurité du médicament.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Les données de sécurité d'emploi disponibles lors de l'octroi des AMM sont, à l'heure actuelle, limitées. En effet, compte tenu du faible nombre de personnes incluses dans les essais cliniques et de leur brièveté, les effets indésirables rares ou survenant à long terme peuvent ne pas avoir été détectés.

La présente mesure a pour objet de développer les données de sécurité d'emploi post-AMM ainsi que les études de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie, en exploitant en particulier les données du SNIIRAM (qui comportent des éléments sur les pathologies dont souffrent les patients et les médicaments qu'ils ont consommés).

La mesure législative se justifie par la nécessité de permettre un échange des données. La création elle-même du groupement d'intérêt général ne nécessite pas réellement une mesure législative selon la loi du 17 mai 2011 précitée.

Ce groupe regroupera les principaux partenaires institutionnels du secteur des produits de santé, chargée notamment :

- d'autoriser l'accès ou l'extraction des données du SNIIRAM, dans le respect de la protection des données personnelles ou relevant du secret médical ;
- de conduire des études de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie visant notamment à éclairer les politiques de santé ;
- de lancer des appels à projets afin de financer ces études.

Un rapport annuel d'activités décrivant le résultat des études menées et formulant des recommandations serait transmis au ministre chargé de la santé.

2.2 Les différentes options possibles

Le SNIIRAM et l'IDS étant du niveau législatif, la transmission des informations via ce GIP relatif aux études de santé relève également du niveau législatif.

3. Impacts des dispositions

Impact économique

Les moyens nécessaires à l'exercice du GIP devront être déployés par les membres du groupement (UNCAM, InVS, ANSM, HAS).

Les entreprises pharmaceutiques seront sollicitées pour la réalisation des études de pharmacovigilance ou de pharmacoépidémiologie, compte tenu notamment de la mise en place d'appels à projets.

Impact social

Le développement des études est susceptible d'avoir un impact en termes d'emploi dans le secteur de la recherche publique et privé.

Impact juridique

La mise en place d'un GIP nécessite l'élaboration d'une convention constitutive, approuvée par l'Etat.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Commission informatique et liberté prévoit les modalités d'application de la présente mesure, conformément à la loi du 17 mai 2011 de simplification et d'amélioration du droit.

IV.1 PUBLICITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Un dispositif médical est défini comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques » (article L. 5211-1 du code de la santé publique).

De plus, « les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs » (article L. 5211-1 du CSP). Ces derniers sont régis en France par les mêmes dispositions que les dispositifs médicaux.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

La publicité des dispositifs médicaux ne fait à l'heure actuelle l'objet que d'un encadrement minimal d'origine communautaire et de portée générale.

En effet, les dispositifs médicaux sont soumis, comme tout produit de consommation, aux dispositions générales prévues par la directive 2005/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mai 2005 relative aux pratiques commerciales déloyales des entreprises vis-à-vis des consommateurs dans le marché intérieur et par la directive 2006/114/CE du 12 décembre 2006 relative à la publicité trompeuse et comparative. Ces dispositions sont transposées, en droit national, par les articles L. 121-1 et suivants du code de la consommation.

En particulier, l'article L. 121-1-1 du code de la consommation dispose que sont réputées trompeuses, au sens de l'article L. 121-1 du même code, les pratiques commerciales qui ont pour objet notamment d'afficher un certificat, un label de qualité ou un équivalent sans avoir obtenu l'autorisation nécessaire. La mise sur le marché communautaire des dispositifs médicaux n'étant possible que si le fabricant a procédé à la certification de leur conformité à des exigences essentielles de sécurité et de santé, ces dispositions leur sont applicables et complètent celles de l'article L. 5461-3 du code de la santé publique.

Contrairement à 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 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux et la directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs ne prévoient pas de dispositions spécifiques en matière de publicité. Il n'existe donc pas, pour le secteur des dispositifs médicaux, d'harmonisation des règles de publicité, ce qui laisse aux autorités françaises une plus grande marge de manœuvre pour intervenir en ce domaine.

Par ailleurs, à la différence de l'article 88, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE mentionnée plus haut, qui prévoit que les Etats membres de l'Union européenne peuvent interdire sur leur territoire la publicité auprès du public faites à l'égard des médicaments qui sont remboursables, l'article L. 165-8 du code de la sécurité sociale, qui concerne notamment les dispositifs médicaux remboursés par l'assurance maladie ou un régime complémentaire, ne prévoit pas de telle interdiction. Cet article dispose que la publicité auprès du public pour les produits ou prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 du même

code ne peut mentionner que ces produits ou ces prestations peuvent être remboursés et sous-tend donc le principe d'une autorisation tacite de la publicité de ces dispositifs médicaux, malgré leur remboursement. Cette distinction met en exergue une incohérence juridique, qu'il convient de supprimer.

Compte tenu de ces différences significatives, en particulier d'origine communautaire, entre les règles spécifiquement applicables aux médicaments et celles, plus générales et éparées, concernant les dispositifs médicaux, l'article L. 5122-14 du code de la santé publique est apparu comme un fondement juridique sur lequel s'appuyer pour contrôler la publicité de ces derniers, et est devenu par la même source d'interprétations divergentes quant à l'inclusion dans son champ des dispositifs médicaux. Plus précisément, cet article dispose que « la publicité pour les produits autres que les médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques est soumise aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 5122-2 et des articles L. 5122-8 et L. 5122-9 ». Malgré la codification sans équivoque de cet article, ces divergences d'interprétation génèrent en pratique une confusion et des incertitudes juridiques pour les fabricants de ces produits et pour toute personne se livrant à leur commercialisation sur le marché français.

Afin de clarifier les règles en matière de publicité des dispositifs médicaux, qui sont à l'heure actuelle éparées, il apparaît nécessaire de mettre en place un encadrement unifié et spécifiquement applicable à ces produits. L'introduction de dispositions spécifiques assurera une meilleure lisibilité des règles en la matière et donc une meilleure accessibilité au droit par les entreprises et les particuliers.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Le nouvel encadrement législatif vise à renforcer la protection du consommateur, en termes de sécurité et de santé, en leur garantissant une information objective, non trompeuse et non attentatoire aux règles de santé publique.

Les nouvelles dispositions législatives ont pour objectif de définir spécifiquement la publicité des dispositifs médicaux et de réaffirmer clairement les obligations des fabricants à l'égard des consommateurs en matière de publicité (transparence concernant la certification du produit, absence de tromperie et d'atteinte à la protection de la santé publique).

En particulier, elles ont pour objectif d'encadrer les plus sensibles d'entre eux en imposant un régime d'autorisation préalable par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et d'interdire la publicité de ceux qui sont remboursés par l'assurance maladie.

2.2-Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

La première option envisageable consiste à ne pas créer de dispositions spécifiques au sein du titre du code de la santé publique dédié aux dispositifs médicaux (maintien de l'état du droit en vigueur).

Le maintien des dispositions législatives en vigueur, telles qu'exposées plus haut, aurait pour conséquence de ne pas améliorer leur lisibilité. Le *statu quo* du régime actuel, composé de règles éparées, n'est satisfaisant ni pour les destinataires de ces règles qui sont amenés à s'interroger sur la portée exacte de l'article L. 5122-14 du code de la santé publique, ni pour les autorités compétentes concernées qui ne peuvent s'appuyer sur des fondements juridiques appropriés pour répondre avec certitude aux interrogations des entreprises.

La seconde option envisageable consiste à clarifier le champ de l'article L. 5122-14 du code de la santé publique en définissant *a minima* la publicité des dispositifs médicaux.

Cette option aurait l'avantage de définir de manière spécifique et expresse la publicité des dispositifs médicaux, tout en assortissant à ces produits un régime juridique libéral. En conséquence, les dispositions en vigueur des articles L. 5122-1 à L. 5122-14 du code de la santé publique ne leur seraient clairement pas applicables. Toute confusion serait donc levée concernant la délimitation du champ de l'article L. 5122-14 du CSP, qui ne viserait donc logiquement que les médicaments.

Néanmoins, en application de cette *lex specialis*, la publicité de ces produits de santé ne serait pas contrôlée en amont, comme l'est celle des médicaments. Cette option aurait pour conséquence de ne pas tenir compte, d'une part, des risques d'utilisation que peuvent présenter certains dispositifs médicaux, d'autre part, des contraintes liées au financement de la sécurité sociale.

Le secteur des dispositifs médicaux, vaste et hétérogène, couvre les dispositifs les plus classiques (ex : pansements) jusqu'aux dispositifs les plus complexes et innovants (dispositifs implantables fabriqués à partir de tissus non viables d'origine animale). Compte tenu de la difficulté de vérifier toutes les publicités de dispositifs médicaux, un contrôle *a posteriori* ne semblerait pas suffisamment adapté et efficace pour identifier les risques potentiels qu'elles pourraient générer et, le cas échéant, les atteintes à la santé publique consécutives.

Les dispositifs médicaux n'étant pas, à l'instar des médicaments, des produits de consommation comme les autres, il convient d'assurer aux utilisateurs, aux patients et aux tiers, un niveau de sécurité et de protection de la santé élevé, qui doit être fondé sur le principe de précaution en imposant un encadrement législatif de contrôle *a priori*.

La troisième option envisageable consiste à créer un régime juridique de la publicité des dispositifs médicaux plus restrictif, en complément de la définition de la publicité des dispositifs médicaux.

Cette option, qui repose sur un principe d'interdiction de la publicité des dispositifs médicaux remboursés et sur un régime d'autorisation préalable pour certaines catégories de dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, constituerait l'option la plus exigeante, eu égard à la protection de la santé publique.

L'instauration d'un contrôle *a priori* de la publicité des dispositifs médicaux et la création d'un délit en cas de manquement à l'obligation d'autorisation préalable de diffusion de publicité, telles que proposées dans le rapport de synthèse des Assises du médicament du 23 juin 2011, ont été retenues.

En premier lieu, un alignement des règles de publicité des dispositifs médicaux remboursés sur le principe d'interdiction de la publicité auprès du public des médicaments remboursables, tel que prévu par la directive 2001/83/CE mentionnée plus haut, assurerait à la fois une cohérence juridique en garantissant le même régime pour tous ces produits de santé remboursables et une gestion économique raisonnée du système de la sécurité sociale. Sur le plan juridique, cet alignement nécessitera également une modification de l'article L. 165-8 du code de la sécurité sociale afin de tenir compte des nouveaux principes posés dans le code de la santé publique.

En second lieu, l'instauration d'un régime d'autorisation préalable de la publicité de certaines catégories de dispositifs médicaux, en pratique les plus sensibles, permettrait à l'autorité compétente en la matière d'avoir une meilleure visibilité de cette activité et d'exercer ainsi son rôle de surveillance du marché dans les meilleures conditions.

Par ailleurs, dans l'hypothèse où les dispositifs médicaux entreraient dans le champ de l'article L. 5122-14 du code de la santé publique, et partant de cette hypothèse, dans le cas où il conviendrait de les en exclure, l'applicabilité du régime d'autorisation aux seules catégories de dispositifs les plus sensibles apparaît plus appropriée que le régime prévu à l'article L. 5122-8 du même code, dont la portée est beaucoup plus large. En effet, le fait d'imposer une autorisation préalable aux dispositifs médicaux de classe I, c'est-à-dire de niveau de risque faible, ne peut être justifié en matière sanitaire.

Le gouvernement souhaite sanctionner les manquements aux obligations posées par les dispositions de cet article.

Il est prévu un ensemble harmonisé de sanctions pénales et de sanctions administratives financières pour apporter une réponse graduelle aux manquements constatés favorisant la mise en place d'une politique efficace de sanctions.

Une sanction pénale est par ailleurs prévue lorsque la publicité du dispositif médical présente un caractère trompeur ou porte atteinte à la protection de la santé publique. En effet, il s'agit de sanctionner des comportements visant à s'affranchir sciemment des obligations concernées, dont le manquement induirait en erreur les consommateurs, les patients ou les utilisateurs au détriment de leur santé ou de leur sécurité. Le montant de l'amende s'aligne avec celui prévu par l'article L. 5422-1 du code de la santé publique relatif au médicament à usage humain

Des peines complémentaires ont également été créées afin de compléter le dispositif de sanctions pénales concernant les manquements aux obligations du code de la santé publique relatives aux dispositifs médicaux.

3. Impact des dispositions

Impact pour les consommateurs et les professionnels de santé

Concernant les consommateurs et les professionnels de santé, les mesures proposées visent à s'assurer que la publicité ne soit pas trompeuse. Les informations délivrées par la publicité doivent par ailleurs être compréhensibles par tous et ne doivent pas induire une mauvaise utilisation de ces produits, ce quel que soit le support utilisé pour véhiculer cette publicité.

Contrairement aux médicaments dont la commercialisation, la distribution et la délivrance sont réservées aux pharmaciens, il n'existe pas de monopole pour les dispositifs médicaux, à l'exception de quelques produits (par exemple, les produits d'optique-lunetterie pour lesquels la vente est réservée aux pharmaciens et aux opticiens lunetterie). Ces produits peuvent être donc commercialisés directement aux consommateurs par les personnes responsables de la mise sur le marché de ces produits, mais aussi par des sociétés de vente à distance ou fournissant des services par l'intermédiaire de sites Internet. Compte tenu de l'accès direct du consommateur à ces produits de santé, ces mesures visent à lui permettre un meilleur usage de ce produit en définissant les caractéristiques des informations délivrées.

Par ailleurs, les dispositions de cet article visent à autoriser la publicité des dispositifs médicaux uniquement pour ceux qui ne font pas l'objet d'une prise en charge par un régime obligatoire d'assurance maladie. Ainsi, cette mesure s'avère protectrice envers les consommateurs car elle les incitera à demander conseil auprès de professionnels de santé au lieu de se contenter de l'information délivrée par des publicités.

Enfin, ce régime est complété par un contrôle *a priori*, exercée par l'NSM, de la publicité pour les DM les plus sensibles.

Impact pour les entreprises :

Cette mesure ne crée pas de coût économique supplémentaire pour les entreprises, car ces dernières sont déjà soumises à des dispositions générales en matière de publicité mentionnées plus haut. L'instauration du régime d'autorisation préalable pour certains dispositifs médicaux ne sera pas conditionnée au paiement d'une taxe, celle-ci étant versée lors de la mise sur le marché des dispositifs concernés (conformément à l'article L. 5211-5-2 du code de la santé publique). Néanmoins, ce régime d'autorisation créera une charge administrative liée à la constitution du dossier de demande, dont les modalités d'établissement seront définies par décret.

Impact pour les administrations budgétaires :

Cette mesure induit une charge de travail supplémentaire à l'ANSM qui devra instruire et examiner les demandes d'autorisation de publicité.

Par ailleurs, l'instauration d'une sanction administrative financière élargit, en matière de publicité des dispositifs médicaux, le pouvoir de police administrative de l'Agence.

Impact sur l'ordre juridique interne / communautaire :

La publicité des dispositifs médicaux n'étant pas harmonisée de manière spécifique au niveau communautaire (la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 ne porte pas de dispositions en la matière), l'impact doit être analysé au regard des dispositions du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, en particulier sur le terrain de la liberté de circulation des marchandises.

Selon une jurisprudence ancienne de la Cour de justice de l'Union européenne²⁶, les règles de publicité sont considérées comme des réglementations relatives aux modalités de vente des produits (et non comme des réglementations relatives aux conditions de ces produits), ce qui permet par principe, depuis l'arrêt *Keck et Mithouard* du 24 novembre 1993 (C-267/91 et C-268/91), de les faire échapper à la qualification de mesures d'effet équivalent à des restrictions quantitatives.

En effet, selon l'arrêt susmentionné, les mesures portant sur les modalités de vente ne pourraient être qualifiées d'entraves à la libre circulation des marchandises (conformément aux dispositions de l'article 34 du TFUE) que si elles se révélaient en droit ou en fait discriminatoires à l'encontre des produits en provenance d'autres Etats membres de l'Union européenne.

En conséquence, le dispositif législatif prévu en matière de publicité des dispositifs médicaux étant indistinctement applicable aux dispositifs médicaux mis sur le marché français, quelle que soit l'origine de ces produits, il satisfait au test de la non discrimination à raison de la nationalité. Il ne devrait pas poser à cet égard de problème d'incompatibilité par rapport au droit communautaire.

Néanmoins, dans un souci d'exhaustivité, il convient de rappeler que la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne est évolutive en ce qui concerne les réglementations relatives aux modalités de vente, en particulier eu égard au raisonnement juridique à suivre pour identifier l'existence d'entraves au marché intérieur. En effet, dans des affaires plus récentes, la Cour de justice recherchait si concrètement l'accès au marché des produits étrangers n'était pas rendu plus difficile que pour les produits nationaux avant de conclure à l'existence ou non d'une entrave. Aussi, a-t-elle conclu dans l'arrêt du 8 mars 2001, *Gourmet International Products*, C-405/98, qu'une interdiction de toute publicité à destination des consommateurs par voie d'annonce dans la presse, à la radio et à la télévision, par envoi direct de matériel non sollicité ou par affichage sur la voie publique, est de nature à gêner davantage l'accès au marché des produits originaires d'autres Etats membres que celui des produits nationaux, avec lesquels le consommateur est spontanément plus familiarisé.

En outre, la Cour de justice a considéré dans l'arrêt *Deutscher Apotheverband Ev./Doc Morris* du 11 décembre 2003 (C-322/01) que l'interdiction pour les pharmaciens de faire de la publicité en dehors des officines gênait davantage les pharmacies situées en dehors de l'Allemagne que celles situées sur le territoire allemand et pouvait donc constituer une mesure d'effet équivalent au sens de l'article 28 CE (nouvel article 34 TFUE).

Par conséquent, s'il est considéré que le fait d'imposer une interdiction de publicité des dispositifs médicaux remboursés auprès du public, ainsi qu'un régime d'autorisation préalable pour des catégories de dispositifs médicaux, peut créer une entrave aux échanges intra-communautaires en gênant la commercialisation des dispositifs médicaux en circulation, celle-ci pourrait être justifiée, en application de l'article 36 du TFUE, pour des raisons de protection de la santé publique.

²⁶ CJCE, 9 février 1995, *Sté d'importation Edouard Leclerc-Siplec*, aff. C-412/93 ; CJCE, 8 mars 2001, *Gourmet International Products*, aff. C-405/98.

En effet, d'une part, en ce qui concerne le principe d'interdiction, il convient de rappeler qu'il n'a pas de portée générale (puisqu'il est applicable à la publicité auprès du public des dispositifs médicaux remboursés). De plus, la Commission européenne l'a elle-même prévu au niveau communautaire pour la publicité des médicaments à usage humain remboursables auprès du public, ce qui permet aux Etats membres de se fonder directement sur la directive 2001/83/CE pour l'interdire (et non plus sur l'article 36 TFUE, lequel nécessite d'apporter à chaque fois la démonstration du bénéfice de la mesure en matière de santé publique).

D'autre part, en ce qui concerne le régime d'autorisation préalable, également justifié pour des raisons de protection de la santé publique et du consommateur, il sera applicable aux dispositifs médicaux les plus sensibles, à savoir ceux qui sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité et à la santé des utilisateurs, des patients et des tiers.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Cette mesure législative sera complétée par des dispositions réglementaires définies ultérieurement. Un décret en Conseil d'Etat permettra de déterminer les modalités d'application du chapitre du code de la santé publique relatif à la publicité des dispositifs médicaux. Il aura pour objet principal de fixer les conditions de mise en œuvre du contrôle a priori exercé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : critères, délais et procédure.

Le régime d'autorisation de la publicité de l'ANSM pourra faire l'objet d'un suivi annuel par l'ANSM dont chaque bilan sera transmis à la direction générale de la santé. Au bout de trois ans, il pourra être envisagé de réfléchir sur l'efficacité et l'efficience du système d'autorisation de la publicité mis en place.

IV.2 CONTROLE DE LA CONFORMITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX et autres produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'ANSM AUX SPECIFICATIONS TECHNIQUES DE LA LISTE DES PRODUITS ET PRESTATIONS REMBOURSABLE

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

1.1. Nécessité d'un contrôle organisé par l'ANSM de conformité aux spécifications techniques

Afin que son produit soit pris en charge financièrement au titre de l'Assurance-maladie, le fabricant d'un dispositif médical (DM) à usage individuel et utilisé par le patient lui-même ou son entourage ainsi que les autres produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'ANSM doit faire une demande d'inscription de son produit sur une liste, intitulée liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Cette inscription est effectuée soit par la description générique de tout ou partie du produit concerné, soit sous forme de marque ou de nom commercial. L'inscription sous forme de description générique constitue la modalité de droit commun.

Une ligne sous description générique représente un ensemble de produits ou prestations qui ont la même indication, remplissent la même fonction et présentent des caractéristiques communes appelées « spécifications techniques ». Les produits ou prestations regroupés sous une même ligne générique sont remboursés par l'assurance maladie sur la base d'un tarif unique.

Si le fabricant estime que son produit ou sa prestation répond à l'intitulé d'une des lignes génériques de la LPPR, il lui suffit d'étiqueter son produit selon la nomenclature LPPR. Tout produit de ce type répondant à la définition et aux spécifications techniques d'une des lignes génériques de la LPPR est pris en charge par l'Assurance maladie.

Le décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 a introduit une limite de 5 ans pour l'inscription sous forme générique qui, jusqu'alors, valait pour une durée illimitée.

Le produit ne fait pas l'objet d'une évaluation par la Commission nationale des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), contrairement aux produits inscrits sous nom de marque ou nom commercial, mais fait toutefois l'objet d'une déclaration obligatoire auprès de l'ANSM.

Le respect des spécifications techniques minimales définies au moment de l'inscription du produit sur la LPPR n'est donc actuellement pas contrôlé, le système reposant sur la bonne foi des entreprises.

La principale conséquence est qu'aujourd'hui peuvent être prescrits et indûment pris en charge par l'Assurance-maladie, des produits qui ne rendent pas le service attendu en raison en particulier de leur non-conformité aux spécifications techniques définies sur la LPPR. Cette incertitude est encore plus grande pour les dispositifs médicaux non invasifs de classe I qui sont auto-certifiés par le fabricant. Le besoin de vérification de leurs spécificités techniques apparaît donc de façon très prégnante pour cette classe de produits en particulier.

En résulte dans ce cas, un risque sanitaire pour les patients et un gaspillage des ressources de l'Assurance-maladie à travers le financement de produits dont le service rendu n'est pas assuré.

1.2. Nécessité d'un renforcement du contrôle par l'assurance maladie

Actuellement, les méthodes d'investigation des contrôleurs des CPAM sont limitées à la seule vérification administrative sur pièces justificatives de la conformité des paiements par rapport aux prescriptions et à la réglementation en vigueur. Or, certains mécanismes de fraude, telles que la délivrance de dispositifs médicaux non-conformes aux spécifications techniques exigées pour le remboursement, la facturation de produits ou dispositifs médicaux supérieure à la délivrance, etc. nécessiteraient un contrôle sur place. L'absence de ce moyen d'investigation, notamment face aux mécanismes de fraude, n'est pas satisfaisante en termes de sécurité des soins au regard des dispositifs médicaux délivrés in fine aux patients et en termes de juste allocation des deniers de l'assurance maladie.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Il s'agit d'éviter les risques pour les patients et une prise en charge induite par l'assurance maladie de produits qui ne rendraient pas le service attendu en raison d'une non-conformité aux spécifications techniques de la LPPR.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Contrôle organisé par l'ANSM de la conformité aux spécifications techniques

La mesure proposée consiste pour les produits inscrits sur la LPPR sous description générique, à mettre en place un dispositif permettant de s'assurer de leur conformité aux spécifications techniques minimales. La réalisation des contrôles pourrait être placée sous la responsabilité de l'ANSM, qui serait en mesure d'agréer des organismes, d'effectuer ces contrôles. Le programme de contrôle serait établi annuellement sur la base des propositions des différentes institutions publiques intervenant dans la prise en charge financière des dispositifs médicaux (ANSM, ministère chargé de la santé, caisses de l'Assurance-maladie, comité économique des produits de santé, Haute autorité de santé). Le programme de contrôle pourra s'articuler avec les contrôles réalisés par l'Assurance maladie : ces derniers sont complémentaires des contrôles qui vont être menés par les organismes agréés par l'ANSM.

Compte tenu du nombre très important de produits inscrits à la LPPR, les contrôles ne pourront pas être systématiques. Ils seront néanmoins réguliers et ciblés sur des catégories de produits identifiées comme pertinentes.

Il est nécessaire de créer une mesure législative pour permettre à l'ANSM d'organiser le contrôle du respect des spécifications techniques par délégation à des organismes compétents. En effet, les missions de l'ANSM sont définies par la loi et l'ajout de cette mission suppose donc la prise d'une nouvelle disposition législative.

En cas de non-conformité aux spécifications techniques, est prévue une pénalité financière (type amende ») ainsi que la possibilité de récupération des indus par la CNAMTS selon une procédure à mettre en place afin de permettre à la CNAMTS de se retourner directement vers le responsable. Les recettes des pénalités financières seront reversées à l'Assurance-maladie.

Contrôle par l'assurance maladie sur pièces et sur place

Enfin, il est préconisé en premier lieu de permettre aux agents assermentés des caisses de réaliser leur contrôle sur place. La mesure précise donc que ces agents ont le droit d'être reçus par les personnes physiques ou morales faisant l'objet de l'enquête. Toutefois, en cas d'enquête ayant trait à de la fraude, l'agent est dispensé du délai de prévention.

Ce droit à être reçu dans les locaux professionnels prémunit donc l'agent contre des falsifications ou destructions intervenues entre la demande et la remise de pièces, et facilite la détection de mécanismes de fraude que sont la délivrance de dispositifs médicaux non-conformes aux spécifications techniques exigées pour le remboursement ou de facturation supérieure à la délivrance.

3. Impact des dispositions

Impact pour les consommateurs et les professionnels de santé

Cette mesure permettra à terme d'assurer que les produits inscrits sous ligne générique répondent effectivement aux spécifications techniques et rendent un service rendu conforme. En outre, cette mesure pourrait potentiellement être source d'une gestion améliorée des crédits de l'Assurance-maladie au sens où ne seraient inscrits sur les lignes contrôlées que les produits répondant strictement aux spécificités techniques.

Impact pour les entreprises :

Cette mesure peut avoir un coût économique lorsqu'il est constaté que le produit mis sur le marché ne répond pas ou plus aux spécifications techniques. Dans ce cas, ce dernier ne sera plus pris en charge par l'Assurance-maladie, cette dernière pouvant aussi récupérer des indus.

- Une étude du ministère de l'industrie recense 1 079 fabricants de dispositifs médicaux, français et d'origine étrangère, implantés en France, représentant un chiffre d'affaires de 15 milliards d'euros et 65 000 salariés,
- Parmi ces 1079 fabricants, 820 entreprises ont des activités dédiées à la R&D et à la production
 - Ces entreprises industrielles des dispositifs médicaux implantées en France représentent un chiffre d'affaires de près de 11 milliards d'euros et plus de 50 000 salariés
 - 94% sont des PME et l'on dénombre 46 ETI et 1 grand groupe
 - 75% de ces entreprises sont localisées dans 6 régions, avec une concentration de 50% des fabricants en Île-de-France et en Rhône-Alpes

Le nombre de dispositifs médicaux commercialisés en France se situerait selon les estimations entre 800 000 et 2 millions.

Les lignes génériques sont au nombre de 3 500 et recouvrent environ 80 000 produits ²⁷ (comme les pansements ou les stimulateurs cardiaques implantables simple chambre). Tous ne seront pas concernés par la mesure.

Impact pour les administrations budgétaires :

Pour les administrations, compte tenu de la possibilité de déléguer les contrôles à des organismes extérieurs, contrôlés au titre de leur agrément, cette mesure n'entraînera pas de charge de travail supplémentaire.

Impact sur l'ordre juridique interne / communautaire :

La mesure relève de la seule compétence des États membres dans la mesure où il s'agit de dispositions visant à s'assurer que les produits pris en charge par l'assurance maladie au titre de la liste des produits et prestations remboursables correspondent bien aux exigences définies sur cette liste.

4. Modalités d'application des dispositions retenues

Un décret en Conseil d'Etat précisera les modalités de réalisation des contrôles prévus, des règles et délais de procédure, des modes de calcul de la pénalité financière ainsi que la répartition de son produit entre les organismes de sécurité sociale.

Dans le cadre de son rapport annuel d'activité, l'ANSM rendra compte de l'exercice de cette mission qui lui est confiée.

²⁷ Source : Évolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux, rapport IGAS, novembre 2010.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

Comme cela a été souligné à plusieurs reprises lors des Assises du Médicament (groupe 6), pour beaucoup de dispositifs médicaux (DM) mis sur le marché, donc détenteurs d'un marquage CE, les données cliniques disponibles restent insuffisantes pour juger de l'efficacité clinique du produit dans le cadre de la stratégie de prise en charge financière par l'Assurance-maladie. Or, rien n'empêche aujourd'hui les établissements hospitaliers d'acheter ces dispositifs médicaux sans bénéfice clinique démontré pour les patients, surtout s'ils sont moins coûteux que d'autres ayant peut être un bénéfice clinique démontré. Cette situation conduit, d'une certaine façon, une perte de chance pour les patients.

Les seuls outils juridiques disponibles actuellement pour améliorer la connaissance des dispositifs médicaux, utilisés ou non en établissements de santé, concernent les dispositifs médicaux inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) et, pour certains, financés en sus des prestations d'hospitalisation et inscrits à ce titre sur une liste positive.

Pour les DM financés dans les tarifs des groupes homogènes de séjour (GHS), et donc non inscrits sur la liste des produits financés en sus, on ne dispose d'aucun de ces outils alors que les besoins d'évaluation scientifique n'en sont pas moins importants.

Il en résulte une situation où l'évaluation scientifique, autre que celle afférente au marquage CE, ne dépend que du mode de financement considéré et non du type de produit. Deux problèmes principaux en découlent :

- un manque d'informations objectives pour les professionnels de santé et acheteurs des établissements concernant les DM financés au sein des GHS pour lesquels il peut y avoir des différences de prix importantes sans que les professionnels et acheteurs sachent si ces différences se justifient ou non par des avantages cliniques.
- une inscription ou un maintien sur la liste en sus parfois injustifiés car souvent motivés uniquement par la nécessité d'obtenir des données cliniques complémentaires demandées aux industriels via la réalisation d'études post-inscriptions.

Ce besoin d'évaluation complémentaire, tant clinique que médico-économique, est régulièrement mis en avant notamment par les professionnels de santé et la Haute Autorité de santé (HAS) qui souhaitent disposer, pour certains DM financés dans les GHS, d'outils d'évaluation similaires à ceux existant pour les DM inscrits en sus. On peut enfin attendre une amélioration de l'information des acheteurs une réduction des pressions pour revaloriser les tarifs des GHS au motif de permettre le financement de produits plus coûteux mais pour lesquels in fine aucun gain clinique n'aurait été démontré.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis

Il est donc proposé d'introduire une disposition législative rendant obligatoire l'évaluation par la HAS des DM relevant d'un financement dans les GHS. L'objectif de l'évaluation serait de valider leur intérêt thérapeutique et leur efficacité par rapport aux alternatives mais également d'identifier éventuellement un besoin d'études complémentaires.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Pour des motifs de faisabilité et d'opportunité, il est proposé de limiter la mesure à certaines catégories de DM qui ne figurent pas sur la LPPR et pour lesquelles cette évaluation apparaît prioritaire pour l'un ou l'autre des motifs suivants :

- validation de l'efficacité clinique au regard de spécifications techniques particulières ou du caractère invasif des produits ;
- appréciation de l'efficacité des produits au regard des alternatives thérapeutiques disponibles
- réalisation d'études complémentaires visant à justifier leur financement dans le cadre des prestations prévues au L162-22-6.

Dans un premier temps, seront en pratique prioritairement ciblés des dispositifs médicaux de classe II b (ex : implants de réfection de paroi), III (valves aortiques per ou transcutanées) et DM implantables actifs dits « DMIA » (défibrillateurs cardiaques) telles que définies par le marquage CE. Mais d'autres catégories de dispositifs médicaux, présentant moins de risque, mais largement diffusés au sein des établissements de santé, pourront faire l'objet d'une telle évaluation.

Les catégories de DM soumises à évaluation seront fixées par arrêté ministériel. Leur sélection pourra être faite sur la base des remontées des différents acteurs concernés tant au niveau national (AFSSAPS, CNAMTS...) que local (établissements, OMEDIT, ARS...).

Une seconde liste positive, établie après évaluation et avis de la HAS et fixée également par arrêté, recensera les DM évalués et pour lesquels un financement dans le cadre des tarifs des GHS est considéré comme justifié.

Seuls les dispositifs médicaux inscrits sur cette liste pourront à terme être achetés par les établissements de santé.

La mesure proposée prévoit également :

- des pénalités financières envers les établissements de santé qui achèteraient des produits non évalués appartenant aux catégories de DM soumises à une évaluation préalable ;
- des pénalités financières envers les fabricants ou distributeurs qui ne réaliseraient pas les études post-inscription demandées, au même titre que ce qui existe déjà pour les DM de la liste en sus.

Les avis rendus par la HAS (et plus précisément par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et technologies de Santé, prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale) sur les produits qu'elle aura évalués seront systématiquement rendus publics afin de permettre ainsi aux professionnels de santé (pharmaciens hospitaliers notamment) d'accéder à une évaluation scientifique objective sur les produits appartenant aux catégories visées et financés dans le tarif des GHS.

3. Impact des dispositions

Cette mesure permettra d'assurer que les dispositifs médicaux utilisés dans les établissements de santé rendent un service médical suffisant et contribue à l'amélioration de la prise en charge des patients..

Impact pour les entreprises :

Cette mesure a un impact économique, car en cas de non inscription, les dispositifs médicaux ne pourront plus être financés dans le cadre des GHS et donc ne pourront plus être acheté par les établissements de santé.

- Une étude du ministère de l'industrie recense 1 079 fabricants de dispositifs médicaux, français et d'origine étrangère, implantés en France, représentant un chiffre d'affaires de 15 milliards d'euros et 65 000 salariés,
- Parmi ces 1079 fabricants, 820 entreprises ont des activités dédiées à la R&D et à la production
 - Ces entreprises industrielles des dispositifs médicaux implantées en France représentent un chiffres d'affaires de près de 11 milliards d'euros et plus de 50 000 salariés
 - 94% sont des PME et l'on dénombre 46 ETI et 1 grand groupe
 - 75% de ces entreprises sont localisées dans 6 régions, avec une concentration de 50% des fabricants en Île-de-France et en Rhône-Alpes

Le nombre de dispositifs médicaux commercialisés en France se situerait selon les estimations entre 800 000 et 2 millions.

Compte tenu de la construction des GHS, il n'est pas possible d'estimer le nombre de DM concerné. Toutefois, il est indiqué dans le rapport IGAS consacré à l'évolution et à la maîtrise des dispositifs médicaux (novembre 2010) que la pharmacie d'un hôpital comptait 14 000 références pour les DM, dont 4 000 pour la liste en sus soit 10 000 pour les DM intra GHS (page 57).

Impact pour les administrations budgétaires.

Cette disposition permet la récupération d'indus auprès des établissements par les caisses de sécurité sociale ainsi que les bénéfices des pénalités financières éventuellement prononcées à l'encontre des industriels.

Un impact sur la charge administrative est attendu pour la HAS chargée de l'évaluation des dispositifs médicaux, l'ATIH et les établissements qui devront notamment faire évoluer les systèmes d'information de façon à permettre un suivi des DM financés dans les GHS et soumis aux dispositions envisagées.

Impact sur l'ordre juridique interne / communautaire :

La mesure relève de la seule compétence des Etats membres dans la mesure où il s'agit de dispositions visant à cadrer ce qui est pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre du financement des établissements de santé (principe de subsidiarité).

4. Modalités d'application des dispositions retenues

La mesure nécessite la prise de plusieurs textes d'application : un décret en Conseil d'Etat fixant les modalités de mise en œuvre de la mesure, et concomitamment, par arrêté, la détermination des premières catégories de DM sensibles visées par la mesure

Une période transitoire entre la publication de cet arrêté et l'entrée en vigueur de la mesure marquée par la publication de la liste des DM appartenant aux catégories sensibles ayant suffisamment de données cliniques pour être acheté par les établissements est nécessaire. Cette période transitoire (estimée de 18 à 24 mois) comprend un délai de constitution et de dépôt du dossier, un délai d'évaluation, et un délai d'inscription sur la liste.

Trois articles tendent à autoriser le Gouvernement à prendre par ordonnance, dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution :

- les dispositions législatives nécessaires à la transposition de la directive 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
- les dispositions relatives à la mise en cohérence du droit métropolitain avec le droit de l'Outre-mer
- les dispositions visant à harmoniser et mettre en cohérence les sanctions pénales avec les sanctions administratives pour les produits de santé et entre les produits de santé car le présent projet de loi confère à l'ANSM un pouvoir de sanctions administratives financières dans des domaines divers tels que la pharmacovigilance ou la publicité des dispositifs médicaux. Cette habilitation permettra en outre d'adapter les prérogatives des agents et des autorités chargés de constater les manquements punis de sanctions financières. L'objectif poursuivi est de donner plus de moyens aux personnes habilités à constater les manquements à la législation des médicaments et des dispositifs médicaux.

V.1 HABILITATION A LEGIFERER PAR ORDONNANCE : TRANSPOSITION DE LA DIRECTIVE « LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES »

1. Diagnostic

Aucune disposition du droit national ne vise la protection de la chaîne du médicament du point de vue de sa sécurité.

Face aux récents cas répertoriés de médicaments contrefaits ou falsifiés dans certaines chaînes légales d'approvisionnement de l'Union, la Commission Européenne a présenté un projet de directive visant à empêcher que cela ne se reproduise.

Après deux ans de négociations au Conseil de l'Union, la publication de la directive est intervenue le 1^{er} juillet 2011. Aux termes de cette directive, le médicament falsifié est entendu comme "*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."

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

Cet article tend à autoriser le Gouvernement à prendre par ordonnance, dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution les dispositions législatives nécessaires à la transposition de la directive 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, ainsi que les mesures d'adaptation de la législation liées à cette transposition.

La directive précitée vise à s'assurer que les médicaments falsifiés ne pénètrent pas la chaîne légale d'approvisionnement de médicaments. La date limite de sa transposition est fixée au 31 décembre 2012.

La production et la commercialisation de médicaments falsifiés constituent une menace pour la santé publique. La directive destinée à lutter contre les médicaments falsifiés a introduit des mesures de sécurité et de contrôle harmonisées à l'échelle de l'Europe. Ces mesures permettront de détecter plus facilement les médicaments falsifiés et de procéder à des vérifications et contrôles plus stricts au sein de l'Union européenne et à ses frontières.

Ces nouvelles mesures prévoient notamment :

- des dispositifs de sécurité obligatoires sur l'emballage de certains médicaments;
- des exigences accrues en ce qui concerne le contrôle et l'inspection des fabricants des substances pharmaceutiques actives;
- des obligations de tenue de registres plus strictes pour les grossistes;
- des règles plus strictes en matière d'inspections;
- l'obligation pour les fabricants et distributeurs de signaler tout médicament suspect ;
- l'encadrement de la vente de médicament sur internet.

Dans le cadre du futur exercice de transposition de la directive précitée, il convient en outre d'examiner le périmètre des produits de santé autres que les médicaments à usage humain pouvant être vendus sur un site internet de pharmacie afin d'être en cohérence avec les dispositions sur les médicaments à usage humain.

Les pharmaciens disposent à la fois d'un monopole de vente de certains produits de santé (article L.4211-1 du code de la santé publique) et d'une possibilité de vendre d'autres produits de santé dont la liste est fixée par arrêté (arrêté du 15 février 2002 modifié).

Or, certains des produits mentionnés dans l'arrêté du 15 février 2002 modifié sont vendus par d'autres professionnels (par exemple les produits cosmétiques).

Il est donc proposé que les futures dispositions législatives encadrant la vente à distance de produits de santé ne soient pas plus contraignantes que celles existant pour les officines « physiques ».

il apparaît souhaitable de privilégier la disponibilité sur les sites internet des officines des produits relevant du monopole pharmaceutique et de ceux pour lesquels le pharmacien constitue un des ayants-droits prévus par la législation. Cette proposition implique donc que les officines en ligne puissent délivrer des produits de santé autres que le médicament humain (par exemple : produits d'entretien ou d'application des lentilles oculaires de contact)

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Cette directive doit être transposée au plus tard 18 mois après sa publication au Journal Officiel de l'Union Européenne. Ce délai étant très court, l'option choisie de sa transposition via une ordonnance est la plus appropriée sous peine d'un contentieux engagé par la Commission européenne pour manquement.

De plus la directive revêt un caractère particulièrement technique dans le domaine du médicament, ainsi la procédure de transposition via une ordonnance est opportune.

3. Modalités d'application des dispositions retenues

Pour transposer la directive, outre l'ordonnance, un décret en Conseil d'Etat est nécessaire.

1. Le diagnostic et la nécessité de l'intervention

Le droit métropolitain relatif aux produits de santé a été rendu applicable en Outre-mer avec l'ordonnance du 18 décembre 2008 relative à l'extension et à l'adaptation en Nouvelle-Calédonie, en Polynésie française et à Wallis-et-Futuna de dispositions portant sur la protection des droits des personnes en matière de santé.

Cette ordonnance a été prise sur le fondement de l'article 74-1 de la Constitution qui habilite le Gouvernement à étendre par ordonnances, avec les adaptations nécessaires, les dispositions en vigueur en métropole dans les collectivités visées à l'article 74 et en Nouvelle-Calédonie.

Elle avait pour effet de rendre applicables des dispositions issues des lois relatives à la bioéthique, à la politique de santé publique, aux droits des malades et à la fin de vie. La présente ordonnance étendait également des dispositions issues de la loi du 26 février 2007 et de l'ordonnance du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament et de l'ordonnance du 17 juillet 2008 portant sur les dispositions pénales relatives à certains produits de santé.

Aux termes de cette ordonnance et s'agissant des produits pharmaceutiques, ont été étendus à Wallis et Futuna, sous réserves de certaines adaptations :

- le titre 1^{er} du livre 1^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique : dispositions générales (définition et pharmacopée) ;
- le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique : dispositions générales du médicament à usage humain (définition, nom du médicament, spécialités génériques, expérimentations, autorisation de mise sur le marché (AMM)), à l'exception de l'article L. 5122-9-1 qui permet l'octroi d'une AMM, par l'Afssaps dans des circonstances exceptionnelles, pour un médicament ne disposant ni d'une AMM nationale ni d'une AMM européenne ;
- Ainsi que certains articles ponctuels :
 - o l'article L. 5122-1 définissant la publicité
 - o l'article L. 5124-13 qui prévoit une autorisation préalable de l'Afssaps pour l'importation d'un médicament
 - o les articles L. 5125-1-1 et L. 5125-32 6° sur les préparations stériles ou dangereuses

Les dispositions relatives à l'Afssaps (livre III, cinquième partie du CSP) ont été rendues applicables, dans les limites de celles rendues également applicables à Wallis et Futuna.

Pour l'extension des sanctions pénales, le rapprochement avec l'organisation de la partie applicable en métropole a généralement été privilégié. Ces sanctions peuvent être propres au code de la santé ou issues du code pénal. En outre, les sanctions pénales relatives à la fraude et à la falsification, notamment des substances médicamenteuses, ont été entièrement reproduites en l'absence d'applicabilité du code de la consommation dans cette collectivité.

Dans le respect de la répartition des compétences entre l'Etat et les autorités locales qui confèrent une autonomie à la Nouvelle-Calédonie et à la Polynésie française en matière de santé, les dispositions relatives aux médicaments à usage humain n'ont pas été étendues dans ces territoires. Parallèlement à ce qui a été retenu pour Wallis et Futuna, l'application des dispositions relatives à l'Afssaps (livre III, cinquième partie du CSP) a été circonscrite à celles rendues applicables en Nouvelle-Calédonie et Polynésie française.

Cette ordonnance a été ratifiée par l'article 66 (12°) de la loi du 27 mai 2009 pour le développement économique des outre-mer.

2. Objectifs, options possibles et nécessité de légiférer

2.1 Les objectifs poursuivis par la mesure

L'objet de cette mesure est la mise en cohérence du droit métropolitain avec le droit de l'Outre-mer.

2.2 Les différentes options possibles et la nécessité de légiférer

Deux options s'offrent au législateur. La première serait de prévoir des mesures d'adaptation et d'extension d'ores et déjà dans le projet de texte. Si l'avantage de cette option est de permettre une application de la loi à l'Outre-mer dès sa publication, le risque est d'opérer des manquements dans le cadre de l'examen des amendements qui seront déposés sur le projet de texte.

La seconde est d'habiliter le gouvernement à légiférer par ordonnance, tel que le permet l'article 38 de la Constitution. Cette option permettra en outre de travailler de concert avec les assemblées ultramarines dans des délais raisonnables.

3. Modalités d'application des dispositions retenues

La mise en œuvre de cette disposition est subordonnée à la rédaction d'une ordonnance et de la loi de ratification précitée.

LEXIQUE

ABM	Agence de la biomédecine
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
DC	Dénomination commune
DCI	Dénomination internationale commune
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DM	Dispositifs médicaux
DM DIV	Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>
EFS	Etablissement français du sang
EMA	European Medicines Agency – Agence européenne du médicament
EPRUS	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
GIP	Groupement d'intérêt public
HCSP	Haut Conseil de santé publique
IDS	Institut des données en santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
HAS	Haute Autorité de santé
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMR	Service Médical Rendu
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie
ONIAM	Office national de l'indemnisation des accidents médicaux
PMO	Prescription médicale obligatoire
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM	Union Nationale des Organismes de Complémentaires

ANNEXE

Tableau de concordance de transposition de la directive 2010/84/UE relative à la pharmacovigilance :

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p><i>Article premier</i> Modifications de la directive 2001/83/CE La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit: 1) L'article 1 er est modifié comme suit: a) le point 11) est remplacé par le texte suivant: «11. effet indésirable: une réaction nocive et non voulue à un médicament;»</p>	<p>Article R.5121-153</p> <p>1° "Effet indésirable" : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ; »</p>	<p>Modification 1° du R.5121-153</p>			
<p>b) le point 14) est supprimé;</p>		<p>Pas de transposition</p>			
<p>c) le point 15) est remplacé par le texte suivant: «15. étude de sécurité postautorisation: toute étude portant sur un médicament autorisé et visant à identifier, décrire ou quantifier un risque de sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques;»</p>	<p>Article R5121-153 6° "Etudes de sécurité après autorisation de mise sur le marché" : une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé.</p>	<p>Modification du R.5121-153</p>			
<p>d) les points suivants sont insérés: «28 ter) système de gestion des risques: un ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire au minimum les risques liés à un médicament, y compris l'évaluation de l'efficacité des activités et interventions;</p>		<p>Modification du R.5121-153, création d'un nouvel alinéa</p>			
<p>28 quater) plan de gestion des risques: une description détaillée du système de gestion des risques;</p>		<p>Modification du R.5121-153, création d'un nouvel alinéa</p>			

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (outre le ministère chef de file)
28 <i>quinquies</i>) système de pharmacovigilance: un système utilisé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et par les États membres afin de s'acquitter des tâches et des responsabilités leur incombant en application du titre IX et qui vise à surveiller la sécurité des médicaments autorisés et à repérer toute modification de leur rapport bénéfice/risque;		Modification du R.5121-153, création d'un nouvel alinéa			
28 <i>sexies</i>) dossier permanent du système de pharmacovigilance : une description détaillée du système de pharmacovigilance employé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant un ou plusieurs médicaments autorisés.»		Modification du R.5121-153, création d'un nouvel alinéa			
2) L'article 8, paragraphe 3, est modifié comme suit: a) le point <i>i bis</i>) est remplacé par le texte suivant: « <i>i bis</i>) un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants: — une preuve établissant que le demandeur dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance, - l'indication des États membres où la personne qualifiée réside et exerce ses activités, — les coordonnées de la personne qualifiée, — une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste qu'il dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités énoncées au titre IX, - l'adresse du lieu où le dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est	R.5121-25 : « A la demande prévue par l'article R. 5121-21 est joint un dossier comprenant les renseignements et documents suivants, présentés conformément à l'arrêté mentionné à l'article R. 5121-11 : 1° Les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ; 2° Les résultats des essais précliniques et des essais cliniques ; 3° La description du système de pharmacovigilance prévu par le futur titulaire de l'autorisation ou par l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique et, le cas échéant, du plan de gestion de risque dont le modèle type est fixé par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;	Modifier du R.5121-25			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire</i> <i>paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition</i> <i>concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou</i> <i>modification de</i> <i>dispositions existantes ;</i> <i>ajout de dispositions</i> <i>nouvelles)</i> <i>(préciser la nature</i> <i>juridique et le contenu</i> <i>de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris</i> <i>Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère</i> <i>chef de file)</i>
conservé;»					
b) le point suivant est inséré après le point i <i>bis</i>): «i <i>bis bis</i>) Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé;»		Modification du R.5121-25			
c) le point l) est remplacé par le texte suivant: «l) des copies des documents suivants: — toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers, un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, lorsqu'ils sont disponibles, et les notifications d'effets indésirables suspectés, avec la liste des Etats membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec la présente directive est à l'examen, — le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en application de l'article 11 ou approuvé par l'autorité compétente de l'Etat membre en application de l'article 21, ainsi que la notice proposée conformément à l'article 59 ou approuvée par l'autorité compétente de l'Etat membre conformément à l'article 61, — les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans l'Union ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision;»	Article R.5121-25 10° Une copie des autorisations de mise sur le marché obtenues pour ce médicament, soit dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, soit dans un pays tiers, accompagnées des résumés des caractéristiques du produit et des notices lorsque les autorisations ont été obtenues dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ; 11° La liste des Etats membres de la Communauté européenne ou Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen dans lesquels des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour le même médicament ont été déposées et sont à l'examen, accompagnée des résumés des caractéristiques du produit et des notices proposés ; 12° Une copie des décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament intervenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, accompagnée de leurs motifs. L'information mentionnée aux 10° à 12° doit être mise à jour ;	Modifier la rédaction du R.5121-25.			
d) le point n) est supprimé;		Pas de transposition			
e) les alinéas suivants sont ajoutés après le deuxième alinéa: «Le système de gestion des		Modification du R.5121-153			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire</i> <i>paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition</i> <i>concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou</i> <i>modification de</i> <i>dispositions existantes ;</i> <i>ajout de dispositions</i> <i>nouvelles)</i> <i>(préciser la nature</i> <i>juridique et le contenu</i> <i>de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris</i> <i>Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère</i> <i>chef de file)</i>
<p>risques visé au premier alinéa, point i <i>bis bis</i>, est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité postautorisation.</p> <p>Les informations visées au premier alinéa sont mises à jour en tant que de besoin.»</p>		<p>Ajout nouvel alinéa au R.5121-21</p> <p>Ajout nouvel alinéa au R.5121-25</p>			
<p>3) À l'article 11, les alinéas suivants sont ajoutés: «Dans le cas de médicaments figurant sur la liste prévue à l'article 23 du règlement (CE) n o 726/2004, le résumé des caractéristiques du produit inclut la mention suivante: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n o 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée. Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les professionnels de la santé à signaler tout effet indésirable suspecté selon le système national de notification spontanée visé à l'article 107 <i>bis</i>, paragraphe 1. Différents modes de notification, dont la notification par voie électronique, sont rendus</p>		<p>Modification de l'arrêté relatif au RCP.</p> <p>Modification également de l'arrêté BPPV.</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
accessibles, conformément à l'article 107 bis, paragraphe 1, deuxième alinéa.»					
4) L'article 16 <i>octies</i> , paragraphe 1, est remplacé par le texte suivant: «1. L'article 3, paragraphes 1 et 2, l'article 4, paragraphe 4, l'article 6, paragraphe 1, l'article 12, l'article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108 <i>ter</i> , l'article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116, 117, 118, 122, 123 et 125, l'article 126, deuxième alinéa, et l'article 127 de la présente directive ainsi que la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (*) s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré en vertu du présent chapitre.					
5) L'article 17 est modifié comme suit: a) au paragraphe 1, deuxième alinéa, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28»;		Pas de transposition			
b) au paragraphe 2, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28».		Pas de transposition			
6) A l'article 18, les termes «articles 27» sont remplacés par les termes «articles 28».		Pas de transposition			
7) À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par les textes suivants: «3. Les autorités nationales compétentes rendent publiquement accessible sans retard, pour chaque médicament qu'elles ont autorisé, l'autorisation de mise sur le marché, la notice,	R.5121-50 « Les décisions mentionnées aux articles R. 5121-36, R. 5121-41-5, R. 5121-41-7-I, R. 5121-42, R. 5121-45 et R. 5121-47, à l'exclusion des mesures de suspension et des mesures prises en application du 3° de l'article R. 5121-47, sont prises par le directeur	Modification R.5121-50 Références aux articles 21 bis et suivants à actualiser en fonction de la nouvelle codification induite par la transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>le résumé des caractéristiques du produit ainsi que toute condition fixée en application des articles 21 bis, 22 et 22 bis et les délais définis pour la réalisation de ces conditions.</p>	<p>général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Les décisions prévues aux articles R. 5121-36 et R. 5121-45, ainsi que les décisions de suspension et de retrait prévues à l'article R. 5121-47 sont publiées par extrait au Journal officiel de la République française.</p> <p>En outre, le directeur général de l'agence rend publiques :</p> <p>1° Les décisions d'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'il a délivrées, accompagnées du résumé des caractéristiques du produit correspondant et d'un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée comprenant, pour chaque indication thérapeutique revendiquée, les motifs justifiant la décision, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale ;</p> <p>2° Les décisions de suspension et de retrait d'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Les décisions prévues aux articles R. 5121-36, R. 5121-42 et R. 5121-47 ou leurs annulations sont immédiatement communiquées par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'Agence européenne des</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>4. Les autorités nationales compétentes rédigent un rapport d'évaluation et émettent des commentaires sur le dossier concernant les résultats des tests pharmaceutiques et précliniques, les essais cliniques, ainsi que le système de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place pour le médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné sont disponibles. Les autorités nationales compétentes mettent sans retard à la disposition du public le rapport d'évaluation, ainsi que les raisons justifiant leur avis, après suppression de toute information présentant un caractère de confidentialité commerciale. Les motifs sont indiqués séparément pour chaque indication demandée.</p> <p>Le rapport public d'évaluation contient un résumé qui doit être compréhensible par le public. Le résumé contient notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament.»</p>	<p>médicaments.</p> <p>R.55121-35 alinéa 3</p> <p>« Le directeur général de l'agence établit un rapport d'évaluation du médicament comportant des commentaires relatifs aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, ainsi qu'aux essais précliniques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est mis à jour par le directeur général de l'agence dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné sont disponibles. »</p>	<p>Modification R5121-35</p> <p>Modification du R5121-35</p>			
<p>8) L'article suivant est inséré: «Article 21 bis En complément des dispositions énoncées à l'article 19, une autorisation de mise sur le marché d'un médicament peut être assortie d'une ou de plusieurs des conditions</p>		<p>Créer un article R.5121-34-1</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
suivantes:					
a) certaines mesures garantissant l'utilisation sûre du médicament à inclure dans le système de gestion des risques;					
b) la réalisation d'études de sécurité postautorisation;					
c) le respect d'obligations plus rigoureuses que celles énoncées au titre IX en matière d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés;					
d) toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament;					
e) l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat ;					
f) la réalisation d'études d'efficacité postautorisation lorsque certains aspects de l'efficacité du médicament soulèvent des questions qui ne peuvent recevoir de réponse qu'après la mise sur le marché du médicament. L'obligation d'effectuer de telles études se base sur les actes délégués pris conformément à l'article 22 <i>ter</i> , compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 <i>bis</i> . L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, dans quels délais ces conditions doivent être remplies.»					
9) L'article 22 est remplacé par le texte suivant: <i>«Article 22</i> Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, l'autorisation de mise sur le marché peut être octroyée sous réserve de certaines conditions, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification aux autorités nationales compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre.	L.5121-9 alinéa 3 :	Compléter l'article L.5121-9			
	« Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles et sous réserve du respect d'obligations spécifiques définies par voie réglementaire, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>Cette autorisation de mise sur le marché ne peut être octroyée que si le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation et doit reposer sur l'un des motifs énoncés à l'annexe I.</p> <p>Le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.»</p>	<p>dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée à un demandeur qui démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'emploi. Le maintien de cette autorisation est décidé par l'agence sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire. »</p>				
<p>10) Les articles suivants sont insérés: «Article 22 bis 1. Après avoir délivré l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente peut imposer l'obligation à son titulaire:</p>		<p>Création d'un article en L pour introduire la possibilité de demander de telles études.</p> <p>Et créer un article R.5121-37-3 qui inclut le 22 bis, 1),2),3)</p>			
<p>a) d'effectuer une étude de sécurité postautorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. Lorsque le même souci de sécurité concerne plusieurs médicaments, l'autorité nationale compétente, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, encourage les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés à effectuer une étude de sécurité postautorisation conjointe;</p>					
<p>b) d'effectuer une étude d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. L'obligation de réaliser cette étude d'efficacité postautorisation est basée sur</p>					

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
les actes délégués pris conformément à l'article 22 <i>ter</i> , compte tenu des lignes directrices scientifiques visées à l'article 108 <i>bis</i> . L'imposition de pareille obligation est dûment justifiée, notifiée par écrit, et elle spécifie les objectifs et les délais pour la réalisation et la soumission de l'étude.					
2) L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.					
3) En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à y faire figurer ladite obligation comme condition de l'autorisation de mise sur le marché et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.					
<i>Article 22 ter</i> 1. Aux fins de déterminer les situations dans lesquelles des études d'efficacité postautorisation peuvent être requises conformément aux articles 21 <i>bis</i> et 22 <i>bis</i> de la présente directive, la Commission peut, par voie d'actes délégués pris conformément à l'article 121 <i>bis</i> et sous réserve des conditions définies aux articles 121 <i>ter</i> et 121 <i>quater</i> , adopter des mesures		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
qui complètent les dispositions des articles 21 <i>bis</i> et 22 <i>bis</i> .					
2. Lorsqu'elle adopte ces actes délégués, la Commission statue conformément aux dispositions de la présente directive.		Pas de transposition			
<i>Article 22 quater</i> 1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inclut toute condition visée aux articles 21 <i>bis</i> , 22 ou 22 <i>bis</i> dans son système de gestion des risques.		Créer un article en R après l'article R.5121-37-2			
2. Les États membres informent l'Agence des autorisations de mise sur le marché qu'ils ont délivrées en les assortissant de conditions en application des articles 21 <i>bis</i> , 22 ou 22 <i>bis</i> .»		Modifier R.5121-50			
11) L'article 23 est remplacé par le texte suivant: <i>«Article 23</i> 1. Après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, son titulaire tient compte, en ce qui concerne les méthodes de fabrication et de contrôle visées à l'article 8, paragraphe 3, points d) et h), des progrès scientifiques et techniques réalisés et apporte tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques communément acceptées. Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente de l'État membre concerné.	Article R.5121-37 « Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation doit, pour ce qui est des méthodes de fabrication et de contrôle, tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire toutes les modifications nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes scientifiques reconnues. »	Adapter la rédaction de l'article R.5121-37			
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'autorité nationale compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner la modification des renseignements ou des documents visés à l'article 8, paragraphe 3, aux articles 10, 10 <i>bis</i> , 10 <i>ter</i> et 11, ou à l'article 32, paragraphe 5, ou		Modifier le R.5121-174 :			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire</i> <i>paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition</i> <i>concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou</i> <i>modification de</i> <i>dispositions existantes ;</i> <i>ajout de dispositions</i> <i>nouvelles)</i> <i>(préciser la nature</i> <i>juridique et le contenu</i> <i>de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris</i> <i>Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère</i> <i>chef de file)</i>
<p>à l'annexe I.</p> <p>En particulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique immédiatement à l'autorité nationale compétente toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné.</p> <p>Les informations en question comprennent les résultats tant positifs que négatifs des essais cliniques ou d'autres études pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.</p>	<p>Article R.5121-174, alinéa 3 « L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 communique en outre immédiatement toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou produit concerné.</p>				
<p>3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, institué en</p>	<p>R.5121-178 : « Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose en permanence des services d'une personne, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance résidant dans un Etat membre de la Communauté européenne</p>	<p>Modifier l'article R.5121-178</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
vertu de l'article 26 du règlement (CE) n o 726/2004.	<p>ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dès sa nomination.</p> <p>Cette personne est chargée de :</p> <p>1° Rassembler, traiter, rendre accessibles à toute personne habilitée à en connaître les informations portées à la connaissance de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ou produit ainsi que des personnes mentionnées à l'article L. 5122-11 qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments et relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments ou produits qu'exploite l'entreprise ou l'organisme ;</p> <p>2° Préparer les déclarations et rapports mentionnés aux articles R. 5121-171 à R. 5121-173 ;</p> <p>3° Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé mentionnées au dernier alinéa de l'article R. 5121-155 ;</p> <p>4° Fournir au directeur</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
	général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament ou produit, notamment les informations relatives aux études de sécurité après autorisation de mise sur le marché, au volume des ventes ou à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »				
4. Afin que le rapport bénéfice/risque puisse être évalué en continu, l'autorité nationale compétente peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui transmettre des données démontrant que le rapport bénéfice/risque demeure favorable. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché apporte une réponse complète et rapide à de telles demandes. L'autorité nationale compétente peut, à tout moment, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de produire une copie de son dossier permanent du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché présente ladite copie dans un délai maximal de sept jours suivant la réception de la demande.»		Modifier l'article R.5121-45-1 :			
12) L'article 24 est modifié comme suit: a) au paragraphe 2, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant: «À cette fin, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique à l'autorité nationale	Article R.5121-45 « L'autorisation de mise sur le marché est renouvelable sur demande du titulaire adressée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé au plus tard six mois avant sa date	Modifier R.5121-45			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>compétente une version consolidée du dossier en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité, y compris l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables suspectés et dans les rapports périodiques actualisés de sécurité transmis conformément au titre IX, ainsi que des informations concernant toutes les modifications introduites depuis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, et ce au moins neuf mois avant que l'autorisation de mise sur le marché n'expire, conformément au paragraphe 1.»</p>	<p>d'expiration.</p> <p>La demande de renouvellement est accompagnée d'une version consolidée du dossier comportant des informations administratives et des données relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, y compris toutes les modifications autorisées depuis la délivrance de l'autorisation initiale ou le renouvellement précédent. Le contenu du dossier est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'agence.</p> <p>L'autorisation n'est pas renouvelée si le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9 évalué par le directeur général de l'agence n'est plus favorable.</p> <p>Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation est considérée comme renouvelée à cette date.</p> <p>Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée sans limitation de durée. Toutefois, l'agence peut, à l'occasion du renouvellement, décider, pour des raisons relatives à la pharmacovigilance, que cette autorisation doit faire l'objet d'un renouvellement</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	supplémentaire. L'autorisation de mise sur le marché est alors renouvelée pour une durée de cinq ans. A l'issue de ce délai, le titulaire demande le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché dans les conditions prévues au présent article.				
b) le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant: «3. Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée, sauf si l'autorité nationale compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, dont une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné, de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal conformément au paragraphe 2.»	R.5121-45 alinéa 5 « Une fois renouvelée, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée sans limitation de durée. Toutefois, l'agence peut, à l'occasion du renouvellement, décider, pour des raisons relatives à la pharmacovigilance, que cette autorisation doit faire l'objet d'un renouvellement supplémentaire. L'autorisation de mise sur le marché est alors renouvelée pour une durée de cinq ans. A l'issue de ce délai, le titulaire demande le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché dans les conditions prévues au présent article. »	Modifier le R.5121-45			
13) Le titre «Chapitre 4 Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée» est supprimé.					
14) L'article 27 est modifié comme suit: a) les paragraphes 1 et 2 sont remplacés par le texte suivant: «1. Il est institué un groupe de coordination, chargé de remplir les tâches suivantes:	R.5121-51-1 « Pour obtenir la reconnaissance, par au moins un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par le directeur général de	Le R.5121-51-1 2° aucune modification Pas de transposition pour l'article 27			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	<p>l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la France agissant alors comme Etat de référence, le titulaire de cette autorisation demande à ce dernier de mettre à jour ou d'élaborer le rapport d'évaluation du médicament ; il lui transmet les éventuels compléments au dossier dont l'agence dispose.</p> <p>Le directeur général de l'agence transmet ce rapport d'évaluation, accompagné du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, aux Etats concernés et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception du dossier complet :</p> <p>1° En cas d'approbation de ces documents par chacun des Etats concernés dans un délai de quatre-vingt-dix jours, le directeur général de l'agence notifie l'accord à ces Etats et au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>2° A défaut d'accord dans le délai mentionné au 1°, le directeur général de l'agence saisit le groupe de coordination mentionné à l'article 27 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. »</p>				
a) examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues au chapitre 4;		R.5121-51-1 2°			

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (outre le ministère chef de file)
b) examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les États membres, conformément aux articles 107 <i>quater</i> , 107 <i>sexies</i> , 107 <i>octies</i> , 107 <i>duodecies</i> et 107 <i>octodecies</i> ;		R.5121-51-1 2°			
c) examiner toute question relative aux modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres, conformément à l'article 35, paragraphe 1. L'Agence assure le secrétariat de ce groupe de coordination. Pour s'acquitter des tâches qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, dont l'approbation et la surveillance de l'efficacité des systèmes de gestion des risques, le groupe de coordination s'appuie sur les évaluations scientifiques et les recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance visé à l'article 56, paragraphe 1, point a <i>bis</i> , du règlement (CE) n o 726/2004.		R.5121-51-1 2°			
2. Le groupe de coordination se compose d'un représentant par État membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les États membres peuvent désigner un suppléant pour une période de trois ans renouvelable. Les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner par des experts. Pour s'acquitter de leurs tâches, les membres du groupe de coordination et les experts s'appuient sur les ressources scientifiques et réglementaires dont disposent les autorités nationales compétentes. Chaque autorité nationale		R.5121-51-1 2°			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
compétente contrôle le niveau scientifique des évaluations réalisées et facilite les activités des membres du groupe de coordination et des experts désignés. L'article 63 du règlement (CE) n o 726/2004 s'applique au groupe de coordination en ce qui concerne la transparence et l'indépendance de ses membres.»					
b) les paragraphes suivants sont ajoutés: «4. Le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant ainsi que les représentants de la Commission peuvent assister à toutes les réunions du groupe de coordination.		R.5121-51-1 2°			
5. Les membres du groupe de coordination veillent à ce qu'il existe une coordination adéquate entre les activités du groupe et les travaux des autorités nationales compétentes, dont les organismes consultatifs concernés par l'autorisation de mise sur le marché.		R.5121-51-1 2°			
6. À moins que la présente directive n'en dispose autrement, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'efforcent au mieux d'aboutir à une position par consensus sur les mesures à prendre. Si le consensus ne peut être atteint, l'avis de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination prévaut.		R.5121-51-1 2°			
7. Les membres du groupe de coordination sont tenus, même après la cessation de leurs fonctions, de ne pas divulguer d'informations qui, par leur nature, sont couvertes par le secret professionnel.»		R.5121-51-1 2°			
15) Le titre suivant est inséré après l'article 27: « CHAPITRE 4 Procédure de					

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
<p>reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée» 16) L'article 31, paragraphe 1, est modifié comme suit: a) le premier alinéa est remplacé par le texte suivant: «Dans des cas particuliers présentant un intérêt pour l'Union, les États membres, la Commission, le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché saisissent le comité pour que la procédure visée aux articles 32, 33 et 34 soit appliquée avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire.»</p>	<p>Article R.5121-51-9 « Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou le demandeur saisit l'Agence européenne des médicaments pour l'application de la procédure d'arbitrage communautaire avant qu'une décision ne soit prise sur la délivrance, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché, notamment sur la base de données de pharmacovigilance. »</p>	<p>Modifier le R.5121-51-9</p>			
<p>b) les alinéas suivants sont insérés après le premier alinéa: «Lorsque la saisine résulte de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance d'un médicament autorisé, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est saisi et l'article 107 <i>undecies</i>, paragraphe 2, peut s'appliquer. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation conformément à la procédure prévue à l'article 32. La recommandation finale est transmise au comité des médicaments à usage humain ou au groupe de coordination, selon le cas, et la procédure prévue à l'article 107 <i>duodecies</i> s'applique. Toutefois, lorsque des mesures d'urgence sont jugées nécessaires, la procédure prévue aux articles 107 <i>decies</i> à 107</p>		<p>Pas de transposition</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<i>duodecies s'applique.»</i>					
17) L'article 36 est supprimé.	Article R.5121-51-10 « Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé considère que la modification, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché qu'il a délivrée à l'issue d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée est nécessaire à la protection de la santé publique, il en informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments pour l'application de la procédure d'arbitrage communautaire. Dans des cas exceptionnels, lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé décide en urgence de suspendre ou de retirer du marché un médicament en vue de protéger la santé publique en attendant qu'une décision définitive soit prise en application de la procédure d'arbitrage communautaire, il informe la Commission européenne et les autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen des raisons de cette mesure au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision. »	Supprimer le R.5121-51-10			
18) L'article 59 est modifié comme suit: a) le paragraphe 1 er est modifié comme suit: i) le point e) est remplacé par le texte suivant: «e) une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'utilisation normale du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre en pareil cas;»	Article R.5121-149 « 5° Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir, ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice ; »	Modifier le R.5121-149			
ii) les alinéas suivants sont ajoutés: «Dans le cas de médicaments		Modifier le R.5121-149			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n o 726/2004, la mention supplémentaire suivante est ajoutée: "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Ladite mention est précédée du symbole noir visé à l'article 23 du règlement (CE) n o 726/2004 et suivie d'une phrase explicative standard appropriée.</p> <p>Tous les médicaments sont assortis d'un texte standard invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, pharmacien ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée visé à l'article 107 bis, paragraphe 1, et précisant les différents modes de notification possibles (notification par voie électronique, voie postale et/ou autres) conformément à l'article 107 bis, paragraphe 1, deuxième alinéa.»</p>					
<p>b) le paragraphe suivant est ajouté: «4. Au 1 er janvier 2013, la Commission remet au Parlement européen et au Conseil un rapport d'évaluation dans lequel elle expose les insuffisances constatées dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice et les manières possibles d'y remédier afin de mieux répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé. Si nécessaire, sur la base dudit rapport et après avoir consulté les acteurs intéressés, la Commission présente des propositions visant à améliorer la lisibilité, la présentation et le contenu de ces documents.»</p>		Pas de transposition			
<p>19) L'article 63, paragraphe 3, est remplacé par le texte</p>	<p>Article R.5121-140 « Lorsque le médicament</p>	<p>Modifier le R.5121-140 et le R.5121-140</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>suivant: «3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient ou lorsqu'il y a de graves problèmes de disponibilité du médicament, les autorités compétentes peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et la notice. Elle peuvent également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans la ou les langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché.»</p>	<p>n'est pas destiné à être fourni directement au patient ou lorsqu'il est mis à disposition du patient à titre exceptionnel notamment en raison de l'indisponibilité du médicament ayant une autorisation de mise sur le marché en France, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut exonérer de l'obligation de faire figurer certaines mentions et de rédiger les mentions en français. »</p> <p>R.5121-148 «La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions citées à l'article R. 5121-149 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire.</p> <p>Elle est rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles, compte tenu des résultats de la consultation de groupes de patients.</p> <p>Elle peut en outre être rédigée en plusieurs autres langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.</p> <p>Lorsque le médicament n'est pas destiné à être fourni directement au patient ou lorsqu'il est mis à disposition du patient à titre exceptionnel notamment en raison de l'indisponibilité du médicament ayant une autorisation de mise sur le marché en France, le</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	<p>directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut exonérer de l'obligation de faire figurer certaines mentions et de rédiger la notice en français.</p> <p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que la notice soit disponible, sur demande des organisations de patients, dans des formats appropriés pour les aveugles et les malvoyants. »</p>				
<p>20) Le titre IX est remplacé par le texte suivant: «TITRE IX PHARMACOVIGILANCE <i>CHAPITRE I</i> <i>Dispositions générales</i></p> <p><i>Article 101</i> 1. Les États membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance en vue de s'acquitter des tâches qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et de participation aux activités de l'Union dans ce domaine.</p> <p>le système de pharmacovigilance sert à recueillir des informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Ces</p>	<p>5121-155 alinéa 1 «L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure la mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par la présente section. »</p>	<p>Modifier le R.5121-155 alinéa 1 Et Insertion dans la partie législative d'un article énonçant les missions de l'Afssaps</p> <p>Modifier le R.5121-153</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
<p>informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme, aussi bien en cas d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché, que lors d'une utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, de même que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle.</p>					
<p>2. Les Etats membres recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures d'ordre réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Ils réalisent un examen périodique de leur système de pharmacovigilance et en communiquent les résultats à la Commission le 21 septembre 2013 au plus tard, et tous les deux ans par la suite.</p>	<p>R.5121-151 2° « La pharmacovigilance comporte : 2° L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ; »</p> <p>R.5121-156 « Après exploitation des informations recueillies, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à leur emploi, ou saisit les autorités compétentes .»</p> <p>R.5121-155 alinéa 1 « L'Agence française de</p>	<p>Modifier le R.5121-151 2°.</p> <p>Adapter le R.5121-156</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
	sécurité sanitaire des produits de santé assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par la présente section. »	Modifier le R.5121-155			
3. Chaque État membre désigne une autorité compétente pour l'accomplissement des activités de pharmacovigilance.		Pas de transposition car cela figure déjà dans le CSP			
4. La Commission peut demander aux États membres de participer, sous la coordination de l'Agence, à des travaux de normalisation et d'harmonisation internationales de mesures techniques dans le domaine de la pharmacovigilance.		Pas de transposition			
<i>Article 102</i> Les États membres: a) prennent toutes les mesures appropriées pour encourager les patients, les médecins, les pharmaciens et les autres professionnels de la santé à signaler les effets indésirables suspectés à l'autorité nationale compétente; pour mener à bien ces tâches, les associations de consommateurs, de patients et de professionnels de la santé peuvent être associées, selon le cas;		Prévu par le décret relatif aux modalités de signalement des effets indésirables associent les patients et les associations de patients et le Chapitre 6 des BPPV Insertion dans la partie législative d'articles consacrés à la déclaration des effets indésirables effectués par les différents acteurs : professionnels de santé, patients, associations de patients.			
b) facilitent la notification de ces effets par les patients en		Modifier l'arrêté sur BPPV			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
mettant à leur disposition, en plus des moyens de déclaration en ligne, d'autres modes de déclaration;					
c) prennent toutes mesures utiles pour obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés;		Pas de transposition nécessaire car mesures sont déjà en vigueur en droit français.			
d) veillent à ce que le public reçoive en temps utile les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament en les publiant sur le portail web et, au besoin, par d'autres moyens d'information accessibles pour le public;		Pas de transposition déjà compris dans l'article R.5121-179 qui renvoie au BPPV. Le d) sera explicité dans le chap 9 du projet des BPPV			
e) veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament, au sens de l'article 1 er , point 20, et le numéro du lot;		Dans l'arrêté BPPV			
f) prennent les mesures nécessaires pour que tout titulaire d'une autorisation de mise sur le marché qui ne s'acquitte pas des obligations énoncées au présent titre fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.	L.5421-6-1 « En matière de pharmacovigilance, le fait, pour toute entreprise exploitant un médicament ou produit ou pour tout titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6, de méconnaître les obligations de déclaration des effets indésirables graves, de transmission du rapport périodique actualisé ou de maintien de la présence continue d'une personne responsable est puni de 30 000 euros d'amende. »	L.5421-6-1 Proposition d'une mise en place de sanctions financières			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
Aux fins de l'application du premier alinéa, points a) et e), les États membres peuvent imposer des obligations spécifiques aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de la santé.	Pas de transposition car déjà transposer				
<i>Article 103</i> Un État membre peut déléguer toute tâche qui lui incombe en vertu du présent titre à un autre État membre, pour autant que ce dernier y consente par écrit. Chaque État membre ne peut représenter plus d'un autre État membre. L'État membre qui délègue des tâches à un autre en informe par écrit la Commission, l'Agence et tous les autres États membres. L'État membre qui délègue des tâches et l'Agence rendent cette information publique.		Pas de transposition			
<i>Article 104</i> 1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché mettent en œuvre un système de pharmacovigilance équivalent au système de pharmacovigilance de l'État membre concerné tel que visé à l'article 101, paragraphe 1, en vue de s'acquitter des tâches de pharmacovigilance qui leur incombent.	R.5121-178 « Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose en permanence des services d'une personne, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance résidant dans un État membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dès sa nomination.	Ajouter à l'article R.5121-178 Insertion d'un article dans la partie législative qui énonce que le titulaire a à sa charge différentes obligations en matière de pharmacovigilance, notamment la mise en œuvre du système de pharmacovigilance.			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère chef de file)</i>
	<p>Cette personne est chargée de :</p> <p>1° Rassembler, traiter, rendre accessibles à toute personne habilitée à en connaître les informations portées à la connaissance de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ou produit ainsi que des personnes mentionnées à l'article L. 5122-11 qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments et relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments ou produits qu'exploite l'entreprise ou l'organisme ;</p> <p>2° Préparer les déclarations et rapports mentionnés aux articles R. 5121-171 à R. 5121-173 ;</p> <p>3° Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé mentionnées au dernier alinéa de l'article R. 5121-155 ;</p> <p>4° Fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament ou produit, notamment les informations relatives aux études de sécurité après autorisation de mise sur le marché, au volume des</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	ventes ou à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »				
<p>2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché recourent au système de pharmacovigilance visé au paragraphe 1 pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.</p> <p>Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché réalisent un audit périodique de leur système de pharmacovigilance. Ils consignent par écrit les principaux résultats de cet audit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et, en fonction de ces résultats, font le nécessaire pour élaborer et mettre en oeuvre un plan d'action adéquat visant à remédier aux problèmes constatés. Une fois les mesures correctives intégralement mises en oeuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.</p>		<p>Ajouter à la suite de l'article R.5121-178.</p> <p>Ajouter au R.5121-178</p>			
3. Dans le cadre du système de pharmacovigilance, le	R.5121-178 « Toute entreprise ou tout	Modifier le R.5121-178			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: a) a de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable pour la pharmacovigilance;	organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose en permanence des services d'une personne, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance résidant dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dès sa nomination.				
b) gère et met à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance;		Ajouter à l'article R.5121-178			
c) met en oeuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament;		Ajouter à l'article R.5121-178			
d) surveille les résultats des mesures de réduction des risques qui sont prévues dans le plan de gestion des risques ou qui correspondent à des conditions dont est assortie l'autorisation de mise sur le marché conformément aux articles 21 bis, 22 ou 22 bis;		Ajouter à l'article R.5121-178			
e) tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements des risques existants ou une modification du rapport bénéfice/risque des médicaments.		Ajouter à l'article R.5121-178			
La personne qualifiée visée au premier alinéa, point a), réside et exerce ses activités	R.5121-178 « L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont	Modifier le R.5121-178			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
dans l'Union et est responsable de la mise en place et de la gestion du système de pharmacovigilance. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique le nom et les coordonnées de la personne qualifiée à l'autorité compétente et à l'Agence.	communiquées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dès sa nomination. »				
4. Nonobstant les dispositions du paragraphe 3, les autorités nationales compétentes peuvent exiger la désignation d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance au niveau national rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance.		Créer un nouvel alinéa à la suite du R5121-178			
<i>Article 104 bis</i> 1. Sans préjudice des paragraphes 2, 3 et 4 du présent article et par dérogation aux dispositions de l'article 104, paragraphe 3, point c), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012 ne sont pas tenus de mettre en oeuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament.		Disposition transitoire			
2. L'autorité nationale compétente peut imposer au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché l'obligation de mettre en oeuvre un système de gestion des risques conformément à l'article 104, paragraphe 3, point c), si elle a des préoccupations quant aux risques pouvant modifier le rapport bénéfice/risque d'un médicament autorisé. Dans ce contexte, l'autorité nationale compétente exige également du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qu'il lui communique une description détaillée du système de gestion des risques qu'il	R.5121-37-2 « Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le directeur général de l'agence peut, dans l'intérêt des malades ou pour tout autre motif de santé publique, exiger la mise en place d'un plan de gestion de risque. »	Modifier l'article R.5121-37-2			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
compte mettre en place pour le médicament concerné. L'imposition de telles obligations est dûment justifiée, et notifiée par écrit et elle spécifie les délais fixés pour la transmission de la description détaillée du système de gestion des risques.					
3. L'autorité nationale compétente prévoit la possibilité, pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de fournir des observations écrites en réponse à l'imposition de l'obligation, dans un délai qu'elle détermine, pour autant que le titulaire en fasse la demande dans les trente jours à compter de la réception de la notification écrite de l'obligation.		Modifier l'article R.5121-37-2			
4. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorité nationale compétente retire ou confirme l'obligation. Si l'autorité nationale compétente confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée en conséquence, de manière à y faire figurer les mesures à prendre dans le cadre du système de gestion des risques en tant que conditions de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux dispositions de l'article 21 bis, point a).		Modifier l'article R.5121-37-2			
<i>Article 105</i> La gestion des fonds destinés à financer les activités liées à la pharmacovigilance, le fonctionnement des réseaux de communication et la surveillance du marché sont placés sous le contrôle permanent des autorités nationales compétentes afin de garantir leur indépendance dans l'exécution de ces activités		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
de pharmacovigilance. Le premier alinéa ne fait pas obstacle à la perception de redevances auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour l'exécution de ces activités par les autorités nationales compétentes à condition que leur indépendance dans l'exécution de ces activités de pharmacovigilance soit strictement garantie.					
<p>CHAPITRE 2 Transparence et communications Article 106 Chaque État membre met en place et gère un portail web national sur les médicaments, en liaison avec le portail web européen des médicaments institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n o 726/2004. Les États membres utilisent ces portails web nationaux sur les médicaments pour rendre publics, au minimum, les éléments suivants: a) les rapports publics d'évaluation, ainsi qu'une synthèse desdits rapports;</p>	<p>R.5121-155 alinéa 1 « L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure la mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par la présente section. »</p> <p>R.5121-178 «Un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé définit les principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance auxquels sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-154. Cet arrêté fixe en outre les modalités de recueil, de vérification et d'évaluation des informations mentionnées à l'article R. 5121-151. »</p>	<p>Modifier le R.5121-155</p> <p>Modifier le R.5121-179</p> <p>Modifier l'arrêté sur les BPPV</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
b) les résumés des caractéristiques des produits et les notices;		Modifier l'arrêté BPPV			
c) des synthèses des plans de gestion des risques relatifs à des médicaments autorisés conformément à la présente directive;		Modifier l'arrêté BPPV			
d) la liste des médicaments visée à l'article 23 du règlement (CE) n o 726/2004;		Modifier le R.5121-155			
e) des informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés des médicaments aux autorités nationales compétentes par les professionnels de la santé et les patients, dont les formulaires structurés mis en ligne visés à l'article 25 du règlement (CE) n o 726/2004.		Modifier l'arrêté BPPV			
<i>Article 106 bis</i> 1. Dès que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a l'intention de diffuser au grand public un avis relatif à des questions de pharmacovigilance concernant l'utilisation d'un médicament et, en tout état de cause, avant la diffusion d'un tel avis ou simultanément, il est tenu d'en informer les autorités nationales compétentes, l'Agence et la Commission. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations destinées au grand public soient présentées de façon objective et ne soient pas trompeuses.	R.5121-174 « L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 ne peut communiquer au grand public, sur ce médicament ou produit, des informations portant sur la pharmacovigilance sans les transmettre, au préalable ou, en cas d'urgence, simultanément, au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces informations sont présentées de manière objective et non trompeuse.	Modifier l'article R.5121-174			
2. Exception faite des cas où la protection de la santé publique requiert une communication publique urgente, les États membres, l'Agence et la Commission	R.5121-158 « Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe immédiatement l'Agence	Modifier le R.5121-158			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
<p>s'informent mutuellement vingt-quatre heures au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avis relatif à des questions de pharmacovigilance.</p>	<p>européenne des médicaments et les autres Etats membres de la Communauté européenne de tout projet de suspension, de retrait ou de modification d'office d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance.</p> <p>Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé suspend, en urgence, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, il en informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne et les autres Etats membres, au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision.</p> <p>Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe l'Agence européenne des médicaments d'un projet de modification d'une autorisation de mise sur le marché fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance ou est informé par un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen d'un tel projet de modification, il peut demander au comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments de rendre un avis sur le projet de modification de l'autorisation de mise sur le</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
	marché. »				
3. S'agissant des substances actives entrant dans la composition de médicaments autorisés dans plusieurs États membres, l'Agence est responsable de la coordination, entre les autorités nationales compétentes, des avis de sécurité et arrête des calendriers pour la diffusion publique des informations. Sous la coordination de l'Agence, les États membres s'efforcent de s'accorder sur un message commun relatif à la sécurité du médicament concerné et sur les calendriers à prévoir pour la diffusion des avis de sécurité. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance fournit, à la demande de l'Agence, des conseils concernant ces avis de sécurité.		Pas de transposition			
4. Lorsque l'Agence ou les autorités nationales compétentes rendent publiques des informations au sens des paragraphes 2 et 3, toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, à moins que sa divulgation ne soit nécessaire à la protection de la santé publique.					
<p><i>CHAPITRE 3</i> <i>Enregistrement, notification et évaluation des informations de pharmacovigilance</i> <i>Section I</i> E n r e g i s t r e m e n t e t n o t i f i c a t i o n d e s e f f e t s i n d é s i r a b l e s s u s p e c t é s <i>Article 107</i> 1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont tenus d'enregistrer tous les effets</p>	R.5121-171 «Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R.	Modifier l'article R.5121-171 Insertion dans la partie législative de			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>indésirables suspectés qui sont survenus dans l'Union ou les pays tiers et dont ils ont connaissance, que ces effets aient été signalés spontanément par des patients ou des professionnels de la santé ou observés lors d'une étude postautorisation. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché veillent à ce que ces notifications soient accessibles en un point unique dans l'Union. Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les effets indésirables observés lors d'un essai clinique sont enregistrés et notifiés conformément à la directive 2001/20/CE.</p>	<p>5121-150 est tenu d'enregistrer et de déclarer sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information :</p> <p>1° Tout effet indésirable grave et toute transmission d'agents infectieux, survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance par un professionnel de santé ;</p> <p>2° Tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, compte tenu notamment de l'existence de publications en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance définies en application de l'article R. 5121-179 ;</p> <p>3° Tout effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute transmission d'agents infectieux, survenus dans un pays tiers et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance ;</p> <p>Lorsque la France est désignée comme Etat membre de référence pour la mise en œuvre de la procédure décentralisée</p>	<p>l'obligation d'enregistrement et de déclaration d'effets indésirables à la charge du titulaire d'AMM.</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	ou de la procédure de reconnaissance mutuelle prévues aux articles R. 5121-51 et suivants, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament autorisé selon l'une de ces procédures dans un ou plusieurs autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen est tenu de porter immédiatement à la connaissance du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information, les effets indésirables graves et les transmissions d'agents infectieux susceptibles d'être dus à ce médicament survenus dans cet autre ou ces autres Etats. »				
2. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne peuvent refuser de prendre en compte les notifications d'effets indésirables suspectés qui leur sont adressées par voie électronique ou par tout autre moyen approprié par les patients et les professionnels de la santé.		Modifier le R.5121-171			
3. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données et au réseau de traitement de données visés à l'article 24 du règlement (CE) n o 726/2004 (ci-après dénommés "base de données Eudravigilance") les informations concernant tout effet indésirable grave	R.5121-171 « Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu d'enregistrer et de déclarer sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et au plus tard dans	Modifier l'article R.5121-171			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>suspecté qui survient dans l'Union ou un pays tiers, et ce dans les quinze jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.</p> <p>Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché envoient, par voie électronique, à la base de données Eudravigilance les informations concernant tout effet indésirable non grave suspecté qui survient dans l'Union, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date à laquelle le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.</p> <p>Dans le cas de médicaments contenant des substances actives visées dans la liste des publications faisant l'objet de la surveillance de l'Agence en application de l'article 27 du règlement (CE) n o 726/2004, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ne sont pas tenus de notifier à la base de données Eudravigilance les effets indésirables suspectés dont font état les publications médicales figurant sur cette liste; ils surveillent cependant toute autre publication médicale et notifient tout effet indésirable suspecté.</p>	<p>les quinze jours suivant la réception de l'information :</p> <p>1° Tout effet indésirable grave et toute transmission d'agents infectieux, survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance par un professionnel de santé ;</p> <p>2° Tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, compte tenu notamment de l'existence de publications en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance définies en application de l'article R. 5121-179 ;</p> <p>3° Tout effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute transmission d'agents infectieux, survenus dans un pays tiers et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance ; »</p>				
<p>4. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché mettent en place des procédures permettant d'obtenir des informations exactes et vérifiables pour la réalisation de l'évaluation scientifique des notifications d'effets indésirables suspectés. Ils recueillent également des informations</p>		<p>Ajouter au R.5121-171 ou créer un article R.5121-170-1</p>			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
de suivi concernant ces notifications et envoient les éléments nouveaux à la base de données Eudravigilance.					
5. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché collaborent avec l'Agence et les États membres pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.		Ajouter à l'article R.5121-171			
<p><i>Article 107 bis</i></p> <p>1. Chaque État membre enregistre tout effet indésirable suspecté survenant sur son territoire et porté à sa connaissance par des professionnels de la santé ou des patients. Au besoin, les États membres associent les patients et les professionnels de la santé au suivi des notifications qui leur sont adressées afin de respecter les dispositions prévues à l'article 102, points c) et e).</p> <p>Les États membres veillent à ce que ces effets indésirables puissent être notifiés au moyen des portails web nationaux sur les médicaments ou par tout autre moyen</p>	R.5121-155 alinéa 2 « Elle reçoit les déclarations et les rapports qui sont adressés à son directeur général, en application des articles R. 5121-171, R. 5121-172 et R. 5121-173, par les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150, ainsi que les informations qui lui sont transmises, en application de l'article R. 5121-167, par les centres régionaux de pharmacovigilance. »	<p>Cette disposition est déjà prévue par le décret « Pharmacovigilance ».</p> <p>Modifier l'arrêté BPPP</p> <p>Modifier le R.5121-155</p>			
2. Lorsqu'une notification est transmise par un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, les États membres sur le territoire desquels l'effet indésirable suspecté est survenu peuvent associer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au suivi de la notification.		Modifier l'article R.5121-155			
3. Les États membres collaborent avec l'Agence et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour détecter les doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés.		Modifier l'article R.5121-155			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>4. Dans les quinze jours suivant la réception des notifications d'effets indésirables graves suspectés visés au paragraphe 1, les États membres envoient celles-ci par voie électronique à la base de données Eudravigilance. Ils envoient par voie électronique à la base de données Eudravigilance les notifications d'effets indésirables non graves suspectés dans les quatre-vingt-dix jours à compter de la réception des notifications au sens du paragraphe 1.</p> <p>Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ont accès à ces notifications par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance.</p>	<p>R.5121-157 alinéa 1 « Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe l'Agence européenne des médicaments et les autres États membres de la Communauté européenne, notamment au moyen du réseau informatique européen de pharmacovigilance mis en place par l'Agence européenne des médicaments, de tout effet indésirable grave survenu en France susceptible d'être dû à un médicament qui lui a été déclaré ou notifié, en mettant à leur disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient. »</p> <p>R.5121-157 alinéa 2 « Il informe également l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament concerné de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû au médicament, qui lui a été déclaré ou notifié en mettant à sa disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient. »</p>	<p>Modifier l'article R.5121-157.</p> <p>Modifier l'article R.5121-157</p>			
<p>5. Les États membres veillent à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés dus à une erreur liée à l'utilisation d'un médicament portées à leur connaissance soient envoyées à la base de</p>					

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (autre le ministère chef de file)</i>
<p>données Eudravigilance et mises à la disposition des autorités, organismes, organisations et/ou établissements chargés de la sécurité des patients sur leur territoire.</p> <p>Ils veillent en outre à ce que leurs autorités nationales compétentes en matière de médicaments soient informées de tout effet indésirable suspecté qui a été notifié à une autre autorité sur leur territoire. Ces notifications sont correctement répertoriées dans les formulaires visés à l'article 25 du règlement (CE) n o 726/2004.</p>					
<p>6. Sauf pour des raisons résultant des activités de pharmacovigilance, les États membres n'imposent individuellement aucune obligation supplémentaire aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour la notification des effets indésirables suspectés.</p>		Pas de transposition			
<p>Section 2 Rapports périodiques actualisés de sécurité <i>Article 107 ter</i> 1. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soumettent à l'Agence des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant:</p>	<p>R.5121-173 « Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu de transmettre au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, sous la forme d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance, les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices</p>	<p>Modifier l'article R.5121-173.</p>			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
	liés à l'emploi de ce médicament ou produit. Sans préjudice des dispositions de l'article R. 5121-175, ce rapport est transmis, accompagné d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfiques : 1° Immédiatement, sur demande ; 2° Semestriellement : a) Pendant la période comprise entre la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et la mise sur le marché effective du médicament ou du produit dans au moins un Etat membre de la Communauté européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen. b) Pendant les deux premières années suivant la première mise sur le marché dans au moins un Etat membre de la Communauté européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen. c) Pendant les deux premières années suivant la modification de l'autorisation de mise sur le marché lorsque celle-ci est consécutive à un changement de composants, à de nouvelles indications thérapeutiques ou à de nouveaux modes d'administration ; 3° Annuellement, pendant les deux années suivantes ;				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
	4° Tous les trois ans pour les années suivantes ; 5° (abrogé). »				
a) des résumés des informations en rapport avec les bénéfices et les risques du médicament, y compris les résultats de toutes les études tenant compte de leur impact potentiel sur l'autorisation de mise sur le marché;		Modifier le R.5121-173			
b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament;		Modifier le R.5121-173			
c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information que possède le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament. L'évaluation visée au point b) est effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant d'essais cliniques réalisés pour des indications et des populations non autorisées. Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont soumis par voie électronique.		Modifier le R.5121-173			
2. L'Agence met les rapports visés au paragraphe 1 à la disposition des autorités nationales compétentes, des membres du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain et du groupe de coordination au moyen du répertoire visé à l'article 25 bis du règlement (CE) n o 726/2004.		MModifier l'article R.5121-173			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
3. Par dérogation aux dispositions du paragraphe 1 du présent article, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché correspondant à des médicaments visés à l'article 10, paragraphe 1, ou à l'article 10 <i>bis</i> , ainsi que les titulaires d'enregistrements correspondant à des médicaments visés aux articles 14 ou 16 <i>bis</i> soumettent des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ces médicaments dans les cas suivants:		Modifier l'article R.5121-173			
a) cette obligation est une condition dont l'autorisation de mise sur le marché est assortie conformément aux articles 21 <i>bis</i> ou 22; ou		Modifier l'article R.5121-173			
b) à la demande d'une autorité compétente sur la base de préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ou à défaut de rapports périodiques actualisés de sécurité sur une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Les rapports d'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité sont communiqués au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, qui estime si un rapport d'évaluation unique pour toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant la même substance active est nécessaire et informe en conséquence le groupe de coordination ou le comité des médicaments à usage humain afin d'appliquer les procédures visées à l'article 107 <i>quater</i> , paragraphe 4, et à l'article 107 <i>sexies</i> .		Modifier l'article R.5121-173			
<i>Article 107 quater</i> 1. La fréquence de transmission des rapports périodiques actualisés de		Modifier l'article R.5121-173			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
sécurité est précisée dans l'autorisation de mise sur le marché. Les dates de transmission conformes à ladite fréquence sont calculées à partir de la date de délivrance de l'autorisation.					
2. S'agissant des autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012, et qui ne sont pas assorties d'une condition spécifique concernant la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, leurs titulaires communiquent lesdits rapports selon les dispositions du deuxième alinéa du présent paragraphe jusqu'à ce qu'une autre fréquence ou d'autres dates de transmission soient fixées dans l'autorisation de mise sur le marché ou déterminées en application des paragraphes 4, 5 ou 6. Les rapports périodiques actualisés de sécurité sont transmis immédiatement aux autorités compétentes lorsque celles-ci en font la demande ou dans le respect des dispositions suivantes:		Modifier l'article R.5121-173			
a) si le médicament n'a pas encore été mis sur le marché, au moins tous les six mois après l'autorisation et jusqu'à la mise sur le marché;		Modifier l'article R.5121-173			
b) si le médicament a été mis sur le marché, au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant la première mise sur le marché, une fois par an durant les deux années suivantes et tous les trois ans par la suite.		Modifier l'article R.5121-173			
3. Le paragraphe 2 s'applique également aux médicaments qui ne sont autorisés que dans un État membre et auxquels le paragraphe 4 ne s'applique pas.		Modifier l'article R.5121-173			
4. Lorsque des médicaments		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>qui font l'objet d'autorisations de mise sur le marché différentes contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives, la fréquence et les dates de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, définies conformément aux paragraphes 1 et 2, peuvent être modifiées et harmonisées en vue de permettre une évaluation unique dans le cadre d'une procédure de partage des tâches pour le rapport périodique actualisé de sécurité, et de fournir une date de référence pour l'Union à partir de laquelle les dates de soumission sont calculées.</p> <p>La fréquence harmonisée de soumission des rapports et la date de référence pour l'Union peuvent être fixées, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, par l'un des organismes suivants:</p>					
<p>a) le comité des médicaments à usage humain, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché relatives aux médicaments contenant la substance active concernée a été octroyée selon la procédure centralisée prévue au titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n o 726/2004;</p>		Pas de transposition			
<p>b) le groupe de coordination, dans tous les autres cas que celui visé au point a)</p> <p>La fréquence harmonisée pour la soumission des rapports déterminée conformément aux alinéas 1 et 2, est rendue publique par l'Agence. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande</p>		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
de modification de l'autorisation de mise sur le marché					
5. Aux fins de l'application du paragraphe 4, la date de référence pour l'Union applicable aux médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives correspond à l'une des dates suivantes:		Pas de transposition			
a) la date de la première autorisation de mise sur le marché, dans l'Union, d'un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives;		Pas de transposition			
b) si la date visée au point a) ne peut être établie avec certitude, la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise sur le marché pour un médicament contenant cette substance active ou cette même combinaison de substances actives.		Pas de transposition			
6. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité des médicaments à usage humain ou, selon le cas, le groupe de coordination pour demander la fixation de dates de référence pour l'Union ou une modification de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, pour l'un des motifs suivants:		Pas de transposition			
a) pour des raisons de santé publique; b) pour éviter la duplication d'évaluations; c) par souci d'harmonisation internationale. Les demandes, dûment motivées, sont présentées par écrit. Le comité des médicaments à usage humain ou le groupe de coordination, après consultation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance,		Pas de transposition			

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (outre le ministère chef de file)
approuve ou rejette ces demandes. Toute modification des dates ou de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité est rendue publique par l'Agence. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché transmettent en conséquence une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché.					
7. L'Agence publie une liste des dates de référence pour l'Union et des fréquences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments. Toute modification des dates et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché, résultant de l'application des paragraphes 4, 5 et 6, prend effet six mois après la date d'une telle publication.		Pas de transposition			
Article 107 quinquies Les autorités nationales compétentes évaluent les rapports périodiques actualisés de sécurité en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé ou si le rapport bénéfice/risque des médicaments s'est modifié.		Créer un article R.5121-173-1			
Article 107 sexies 1. Une évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité est effectuée dans le cas de médicaments autorisés dans plusieurs États membres et, en ce qui concerne les cas visés à l'article 107 <i>quater</i> , paragraphes 4 à 6, pour tous les médicaments contenant la même substance active ou la même combinaison de substances actives et pour		Modifier l'article R.5121-173-1.			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
lesquels une date de référence pour l'Union et une fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité ont été fixées.					
L'évaluation unique est réalisée: a) soit par un État membre désigné par le groupe de coordination lorsque aucune des autorisations de mise sur le marché concernées n'a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n o 726/2004; ou		Ajouter au R.5121-173-1			
b) soit par un rapporteur désigné par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, lorsqu'au moins une des autorisations de mise sur le marché concernées a été délivrée selon la procédure centralisée prévue par le titre II, chapitre 1, du règlement (CE) n o 726/2004.		Ajouter au R.5121-173-1			
Lors du choix de l'État membre en application du deuxième alinéa, point a), le groupe de coordination tient compte de la désignation éventuelle d'un État membre de référence conformément à l'article 28, paragraphe 1.		Ajouter au R.5121-173-1			
2. L'État membre ou, selon le cas, le rapporteur établit un rapport d'évaluation dans les soixante jours à compter de la réception du rapport périodique actualisé de sécurité et le soumet à l'Agence et aux États membres concernés. L'Agence transmet le rapport au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Dans les trente jours à compter de la réception du rapport d'évaluation, les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent présenter des observations à l'Agence et au rapporteur ou à l'État		Ajouter au R.5121-173-1			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
membre.					
3. Dans les quinze jours qui suivent la réception des observations visées au paragraphe 2, le rapporteur, ou l'État membre, actualise le rapport d'évaluation en tenant compte des observations transmises et le transmet au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. Lors de sa réunion suivante, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance adopte le rapport d'évaluation, avec ou sans modifications supplémentaires et émet une recommandation. La recommandation mentionne les positions divergentes, avec les motifs qui les sous-tendent. L'Agence intègre le rapport d'évaluation adopté et la recommandation dans le répertoire créé conformément à l'article 25 bis du règlement (CE) n o 726/2004 et les transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.		Ajouter au R.5121-173-1			
<i>Article 107 septies</i> Après l'évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité, les autorités nationales compétentes examinent l'opportunité de prendre des mesures concernant l'autorisation de mise sur le marché relative au médicament en question. Elles peuvent décider, le cas échéant, de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché.		Ajouter à l'article R.5121-173-1			
<i>Article 107 octies</i> 1. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à		Pas de transposition (procédure communautaire)			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
l'article 107 <i>sexies</i> , paragraphe 1, dont aucune n'a été délivrée en application de la procédure centralisée prévue par le chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n o 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché en question et fixant un calendrier pour la mise en oeuvre de la position convenue.					
2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou retirer les autorisations de mise sur le marché concernées, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en oeuvre. En cas de modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice suivant le calendrier prévu pour sa mise en oeuvre. Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés		Pas de transposition (procédure communautaire)			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire</i> <i>paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition</i> <i>concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou</i> <i>modification de</i> <i>dispositions existantes ;</i> <i>ajout de dispositions</i> <i>nouvelles)</i> <i>(préciser la nature</i> <i>juridique et le contenu</i> <i>de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris</i> <i>Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère</i> <i>chef de file)</i>
au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34. Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.					
3. Dans le cas d'une évaluation unique de rapports périodiques actualisés de sécurité recommandant des mesures portant sur plusieurs autorisations de mise sur le marché conformément à l'article 107 <i>sexies</i> , paragraphe 1, dont au moins une a été délivrée selon la procédure centralisée prévue au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n o 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen du rapport du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations en question et fixant le calendrier pour la mise en oeuvre de son avis. Lorsque l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de		Pas de transposition car (procédure communautaire)			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère chef de file)</i>
pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.					
4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:		Pas de transposition car (procédure communautaire)			
a) la Commission adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et concernées par la procédure visée à la présente section; et		Pas de transposition car (procédure communautaire)			
b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire concernant l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant ou retirant les autorisations de mise sur le marché délivrées en application de la procédure centralisée prévue au règlement (CE) n o 726/2004 et concernées par la procédure visée à la présente section. Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en oeuvre par les États membres. L'article 10 du règlement (CE) n o 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 bis de la présente directive.		Pas de transposition car (procédure communautaire)			
Section 3					

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (outre le ministère chef de file)
D é t e c t i o n d e s s i g n a u x Article 107 nonies 1. Concernant les médicaments autorisés conformément à la présente directive, les autorités nationales compétentes, en collaboration avec l'Agence, prennent les mesures suivantes:		A insérer dans chaque article qui traite du PGR, du système de gestion des risques, des informations consignées dans la base de données Eudravigilance Et/ou création d'un article général en R			
a) elles surveillent les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, ainsi que des conditions visées aux articles 21 <i>bis</i> , 22 ou 22 <i>bis</i> ;					
b) elles évaluent les mises à jour du système de gestion des risques;					
c) elles surveillent les informations consignées dans la base de données Eudravigilance en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et si ces risques ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque des médicaments.					
2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance effectue l'analyse initiale et définit les priorités concernant les signaux de risques nouveaux, de changements des risques existants ou de modifications du rapport bénéfice/risque. Si le comité estime que des mesures de suivi sont nécessaires, l'évaluation de ces signaux et l'approbation de toute mesure ultérieure relative à l'autorisation de mise sur le marché sont effectuées selon un calendrier adapté à l'étendue et à la gravité du problème.		Pas de transposition			
3. L'Agence, les autorités		Créer un article			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'informent mutuellement, lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou des modifications du rapport bénéfice/risque sont constatés. Les États membres veillent à ce que les titulaires des autorisations de mise sur le marché informent l'Agence et les autorités compétentes nationales lorsque des risques nouveaux, des changements des risques existants ou des modifications du rapport bénéfice/risque sont constatés.		R.5121-156-1.			
<p>Section 4 Procédure d'urgence de l'Union <i>Article 107</i> decies</p> <p>1. Un État membre ou la Commission, selon le cas, initie la procédure prévue à la présente section en informant les autres États membres, l'Agence et la Commission lorsqu'une mesure d'urgence est jugée nécessaire à la suite de l'évaluation des données résultant des activités de pharmacovigilance, dans l'une des situations suivantes ou l'État membre ou la Commission:</p>	<p>R.5121-158 « Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments et les autres États membres de la Communauté européenne de tout projet de suspension, de retrait ou de modification d'office d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance.</p> <p>Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé suspend, en urgence, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, il en informe immédiatement l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne</p>	Modifier l'article R.5121-158			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère chef de file)</i>
	<p>et les autres Etats membres, au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision.</p> <p>Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe l'Agence européenne des médicaments d'un projet de modification d'une autorisation de mise sur le marché fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance ou est informé par un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen d'un tel projet de modification, il peut demander au comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments de rendre un avis sur le projet de modification de l'autorisation de mise sur le marché. »</p>				
a) envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché;		Modifier l'article R.5121-158			
b) envisage d'interdire la délivrance d'un médicament;		Modifier l'article R.5121-158			
c) envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché;		Modifier l'article R.5121-158			
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;		Modifier l'article R.5121-158			
e) estime nécessaire de		Modifier l'article			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications		R.5121-158			
<p>L'Agence vérifie si le problème de sécurité porte sur des médicaments autres que celui qui fait l'objet de l'information ou s'il est commun à tous les médicaments appartenant à la même gamme de médicaments ou à la même classe thérapeutique. Si le médicament concerné est autorisé dans plusieurs États membres, l'Agence informe sans retard l'initiateur de la procédure des résultats de cette vérification et les procédures visées aux articles 107 <i>undecies</i> et 107 <i>duodecies</i> s'appliquent.</p> <p>Sinon, le problème de sécurité est traité par l'État membre concerné. L'Agence ou l'État membre, selon le cas, informe les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché que la procédure a été engagée.</p>		<p>Modifier l'article R.5121-158</p> <p>Modifier l'article R.5121-158</p>			
2. Sans préjudice des dispositions du paragraphe 1 du présent article, des articles 107 <i>undecies</i> et 107 <i>duodecies</i> , lorsqu'une action d'urgence est nécessaire pour protéger la santé publique, un État membre peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché et interdire l'utilisation du médicament concerné sur son territoire jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise. Il informe la Commission, l'Agence et les autres États membres, au plus tard le jour ouvrable suivant, des raisons d'une telle mesure.		Modifier le R5121-158			
3. À tout moment de la procédure prévue aux articles 107 <i>undecies</i> et 107 <i>duodecies</i> , la Commission		Pas de transposition			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
peut demander aux États membres où le médicament est autorisé de prendre immédiatement des mesures provisoires. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément au paragraphe 1, comprend des médicaments autorisés en application du règlement (CE) n o 726/2004, la Commission peut, à tout moment de la procédure engagée au titre de la présente section, prendre des mesures temporaires immédiates concernant les autorisations de mise sur le marché en question					
4. Les informations visées au présent article peuvent concerner des médicaments individuels, une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique. Si l'Agence détermine que le problème de sécurité concerne également d'autres médicaments que ceux mentionnés dans les informations en question ou est commun à l'ensemble des médicaments appartenant à la même gamme ou de la même classe thérapeutique, elle élargit l'objet de la procédure en conséquence. Si la procédure engagée en vertu du présent article a pour objet une gamme de médicaments ou une classe thérapeutique, les médicaments autorisés en application du règlement (CE) n o 726/2004 qui appartiennent à ladite gamme ou classe thérapeutique sont également couverts par la procédure.		Pas de transposition			
5. Parallèlement à la communication des informations visées au paragraphe 1, l'État membre met à la disposition de l'Agence toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation réalisée par ses		Modifier le R.5121-158			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
soins.					
<p><i>Article 107 undecies</i> 1. Après avoir été informée conformément à l'article 107 <i>decies</i>, paragraphe 1, l'Agence publie, par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments, un avis annonçant l'initiation de la procédure. Parallèlement, les États membres peuvent publier cette information, par l'intermédiaire de leurs portails web nationaux sur les médicaments. L'avis précise la situation soumise à l'Agence conformément à l'article 107 <i>decies</i>, les médicaments et, le cas échéant, les substances actives en cause. Il contient des informations concernant le droit qu'ont les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les professionnels de la santé et le public de communiquer à l'Agence toute information en rapport avec la procédure et précise la marche à suivre à cet effet.</p>		<p>Pas de transposition</p> <p>Les informations relatives aux modalités de fonctionnement du portail web figureront dans l'arrêt BPPV.</p>			
<p>2. Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance procède à l'examen de la situation dont l'Agence a été saisie conformément à l'article 107 <i>decies</i>. Le rapporteur travaille en étroite collaboration avec le rapporteur nommé par le comité des médicaments à usage humain et l'État membre de référence pour les médicaments concernés.</p> <p>Aux fins de cette évaluation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut soumettre des commentaires par écrit.</p> <p>Si l'urgence de la situation le permet, le comité pour l'évaluation des risques en</p>		<p>Pas de transposition</p>			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère chef de file)</i>
<p>matière de pharmacovigilance peut organiser des auditions publiques s'il l'estime approprié et dûment justifié, eu égard, en particulier, à l'ampleur et à la gravité du problème de sécurité. Les auditions sont organisées selon les modalités définies par l'Agence et sont annoncées par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments. L'avis précise les modalités de participation.</p> <p>Au cours de l'audition publique, il est dûment tenu compte de l'effet thérapeutique du médicament.</p> <p>L'Agence, après avoir consulté les parties concernées, établit les règles des procédures relatives à l'organisation et à la conduite des auditions publiques, conformément à l'article 78 du règlement (CE) n o 726/2004.</p> <p>Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché ou toute autre personne souhaitant communiquer des informations détient des renseignements confidentiels en rapport avec l'objet de la procédure,</p> <p>il peut demander l'autorisation de faire part de ces renseignements au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance lors d'une audition non publique.</p>					
<p>3. Dans un délai de soixante jours à compter de la communication des informations, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance émet une recommandation motivée, tenant dûment compte de</p>		<p>Pas de transposition</p>			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
l'effet thérapeutique du médicament. Cette recommandation mentionne les positions divergentes, avec leurs motifs. En cas d'urgence, et sur proposition de son président, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut décider d'un délai plus court. La recommandation préconise l'une des conclusions suivantes, ou toute combinaison de celles-ci:					
a) aucune autre action ou évaluation n'est requise au niveau de l'Union;		Pas de transposition			
b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait procéder à une nouvelle évaluation des données et assurer le suivi des résultats de cette évaluation;		Pas de transposition			
c) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait, en qualité de promoteur, faire réaliser une étude de sécurité postautorisation et assurer l'évaluation du suivi des résultats de cette étude;		Pas de transposition			
d) les États membres ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait prendre des mesures visant à réduire les risques au minimum;		Pas de transposition			
e) l'autorisation de mise sur le marché concernée devrait être suspendue ou retirée, ou ne devrait pas être renouvelée;		Pas de transposition			
f) l'autorisation de mise sur le marché devrait être modifiée.		Pas de transposition			
Aux fins de l'application du premier alinéa, point d), la recommandation spécifie les mesures de réduction au minimum des risques préconisées, ainsi que toute condition ou restriction à laquelle l'autorisation de mise sur le marché devrait être soumise.		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
Lorsque, dans le cas visé au premier alinéa, point f), la recommandation préconise de modifier ou d'ajouter des informations dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice, elle propose le libellé de ces informations modifiées ou ajoutées, ainsi que l'emplacement dudit libellé dans le résumé des caractéristiques du produit, ou sur l'emballage ou la notice.					
<i>Article 107 duodecies</i> 1. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 <i>decies</i> , paragraphe 4, ne comporte aucune autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre 1 du titre II du règlement (CE) n° 726/2004, le groupe de coordination procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et parvient à une position tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché en question et fixant le calendrier pour la mise en oeuvre de la position convenue. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le groupe de coordination peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court.		Pas de transposition			
2. Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le transmet au titulaire de l'autorisation de mise sur le		Pas de transposition			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère chef de file)</i>
<p>marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour maintenir, modifier, suspendre ou refuser le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour la mise en oeuvre de ces mesures.</p> <p>Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en oeuvre.</p> <p>Si un accord ne peut être atteint par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, s'applique.</p> <p>Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres représentés diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.</p>					

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>3. Si l'objet de la procédure, déterminé conformément à l'article 107 <i>decies</i>, paragraphe 4, comporte au moins une autorisation de mise sur le marché délivrée selon la procédure centralisée visée au chapitre I du titre II du règlement (CE) n o 726/2004, le comité des médicaments à usage humain procède à l'examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans les trente jours à compter de sa réception et rend un avis tendant au maintien, à la modification, à la suspension, au retrait ou au refus de renouvellement des autorisations de mise sur le marché en question. Lorsqu'il est nécessaire d'adopter une position en urgence, le comité des médicaments à usage humain peut, sur proposition de son président, décider d'un délai plus court. Si l'avis du comité des médicaments à usage humain diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le comité des médicaments à usage humain joint, en annexe à son avis, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.</p>		Pas de transposition			
<p>4. Sur la base de l'avis rendu par le comité des médicaments à usage humain en application du paragraphe 3:</p> <p>a) la Commission adopte une décision adressée aux États membres, exposant les mesures à prendre à l'égard des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres et soumises à la procédure prévue à la</p>		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
présente section; et					
b) si l'avis rendu indique qu'une mesure réglementaire est nécessaire, la Commission adopte une décision modifiant, suspendant, retirant ou refusant de renouveler les autorisations de mise sur le marché délivrées en application du règlement (CE) n o 726/2004 et soumises à la procédure prévue à la présente section.		Pas de transposition			
Les articles 33 et 34 de la présente directive s'appliquent à l'adoption de la décision visée au premier alinéa, point a), du présent paragraphe, ainsi qu'à sa mise en oeuvre par les États membres. Toutefois, par dérogation à l'article 34, paragraphe 1, de la présente directive, la procédure visée à son article 121, paragraphe 2, s'applique. L'article 10 du règlement (CE) n o 726/2004 s'applique à la décision visée au premier alinéa, point b), du présent paragraphe. Toutefois, par dérogation à l'article 10, paragraphe 2, dudit règlement, la procédure visée à son article 87, paragraphe 2, s'applique. Lorsque la Commission adopte une telle décision, elle peut également adopter une décision adressée aux États membres en application de l'article 127 bis de la présente directive		Pas de transposition			
S e c t i o n 5 P u b l i c a t i o n d e s é v a l u a t i o n s <i>Article 107 terdecies</i> L'Agence diffuse les conclusions finales de l'évaluation, les recommandations, les avis et les décisions au sens des articles 107 ter à 107 duodecies par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.		Pas de transposition			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
CHAPITRE 4 Surveillance des études de sécurité postautorisation Article 107 quaterdecies 1. Le présent chapitre s'applique aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles qui sont initiées, gérées ou financées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à titre volontaire, soit pour respecter les obligations qui lui sont imposées en vertu des articles 21 bis ou 22 bis, et qui donnent lieu à la collecte d'informations de sécurité auprès de patients ou de professionnels de la santé.		Modifier article en R dans la partie relative à l'AMM et traitant des PASS (R.5121-34-1, R.5121-37-1)			
2. Le présent chapitre est sans préjudice des obligations nationales et communautaires visant à garantir le bien-être et les droits des participants à des études de sécurité postautorisation non interventionnelles.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
3. Les études ne sont pas effectuées lorsque leur réalisation même promeut l'utilisation d'un médicament.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
4. Les professionnels de la santé participant aux études de sécurité postautorisation non interventionnelles ne sont rétribués qu'à hauteur du temps qu'ils y ont consacré et des dépenses qu'ils ont engagées à cet effet.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
5. L'autorité nationale compétente peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre le protocole et les rapports sur l'état d'avancement aux autorités compétentes des États membres dans lesquels l'étude est menée.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
6. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final aux autorités compétentes des États		sous-section ad-hoc sur les PASS			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données.					
7. Pendant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport bénéfice/ risque du médicament concerné. Toute information nouvelle susceptible d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament est communiquée aux autorités compétentes de l'État membre dans lequel le médicament a été autorisé, conformément à l'article 23. L'obligation prévue au deuxième alinéa est sans préjudice des informations relatives aux résultats des études que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché rend disponibles par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité, tel que le prévoit l'article 107 <i>ter</i> .		sous-section ad-hoc sur les PASS			
8. Les articles 107 <i>quindecies</i> à 107 <i>octodecies</i> s'appliquent exclusivement aux études visées au paragraphe 1, qui sont réalisées pour respecter une obligation imposée en vertu des articles 21 <i>bis</i> ou 22 <i>bis</i> .		sous-section ad-hoc sur les PASS			
<i>Article 107 quindecies</i> 1. Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, sauf si l'étude doit être effectuée dans un seul État membre, qui demande, conformément à l'article 22 <i>bis</i> , que l'étude soit réalisée. Concernant ces études, le titulaire de l'autorisation de mise sur le		sous-section ad-hoc sur les PASS			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
marché soumet un projet de protocole à l'autorité nationale compétente de l'État membre dans lequel l'étude est réalisée.					
2. Dans les soixante jours à compter de la soumission du projet de protocole, l'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, émet:		sous-section ad-hoc sur les PASS			
a) une lettre approuvant le projet de protocole;		sous-section ad-hoc sur les PASS			
b) une lettre de contestation motivée de manière circonstanciée, si l'autorité nationale compétente ou le comité estime:		sous-section ad-hoc sur les PASS			
i) que la conduite de l'étude promet l'usage d'un médicament,		sous-section ad-hoc sur les PASS			
ii) que la manière dont l'étude est conçue ne respecte pas les objectifs qu'elle poursuit;		sous-section ad-hoc sur les PASS			
c) une lettre indiquant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché que l'étude constitue un essai clinique relevant de la directive 2001/20/CE.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
3. L'étude ne peut être entreprise qu'après l'approbation écrite de l'autorité nationale compétente ou du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas. FR L 348/94 Journal officiel de l'Union européenne 31.12.2010 Si une lettre d'approbation au sens du paragraphe 2, point a), a été émise, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet le protocole aux autorités compétentes des États membres dans lesquels il est prévu de réaliser l'étude et il peut ensuite commencer l'étude conformément au protocole approuvé		sous-section ad-hoc sur les PASS			
<i>Article 107</i> sexdecies Une fois l'étude commencée,		sous-section ad-hoc sur les PASS			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
toute modification substantielle du protocole est soumise, avant sa mise en oeuvre, à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas. L'autorité nationale compétente ou le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, selon le cas, évalue les modifications et informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de son approbation ou de son objection. Le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informe les États membres dans lesquels l'étude est réalisée.					
<i>Article 107 septidécies</i> 1. Une fois l'étude terminée, un rapport final est soumis à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance dans un délai de douze mois à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation écrite a été octroyée par l'autorité nationale compétente ou, selon le cas, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché évalue si les résultats de l'étude ont une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché et, si nécessaire, dépose une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités nationales compétentes.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude, par voie		sous-section ad-hoc sur les PASS			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
électronique, à l'autorité nationale compétente ou au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.					
<i>Article 107</i> octodécies 1. En fonction des résultats de l'étude, et après consultation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance peut formuler des recommandations motivées concernant l'autorisation de mise sur le marché. Ces recommandations mentionnent les positions divergentes, avec leurs motifs.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
2. Lorsque des recommandations tendant à modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché sont formulées concernant un médicament autorisé par les États membres en vertu de la présente directive, les États membres représentés au sein du groupe de coordination s'accordent sur une position à ce sujet en tenant compte de la recommandation visée au paragraphe 1 et en fixant des délais pour l'application de la position convenue.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
Si les États membres représentés au sein du groupe de coordination, parviennent à un accord par consensus sur les mesures à prendre, le président prend acte de cet accord et le communique au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux États membres. Les États membres adoptent les mesures nécessaires pour modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément au calendrier prévu dans l'accord pour leur mise en oeuvre.		sous-section ad-hoc sur les PASS			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
Au cas où il aurait été convenu d'une modification, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet aux autorités nationales compétentes une demande appropriée de modification, comprenant un résumé actualisé des caractéristiques du produit ainsi que la notice, suivant le calendrier prévu pour sa mise en oeuvre.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
L'accord est rendu public sur le portail web européen sur les médicaments, institué conformément à l'article 26 du règlement (CE) n o 726/2004.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
Si un accord ne peut être conclu par consensus, la position de la majorité des États membres représentés au sein du groupe de coordination est communiquée à la Commission, pour application de la procédure visée aux articles 33 et 34.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
Lorsque l'accord conclu par les États membres représentés au sein du groupe de coordination ou la position de la majorité des États membres diffère de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, le groupe de coordination joint, en annexe à l'accord ou à la position de la majorité, une explication circonstanciée des raisons scientifiques justifiant ces différences, ainsi que la recommandation.		sous-section ad-hoc sur les PASS			
<i>CHAPITRE 5 Exécution, délégation et lignes directrices Article 108</i> Afin d'harmoniser l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par la présente directive, la Commission adopte des mesures d'exécution pour les activités de pharmacovigilance prévues à		Pas de transposition			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire</i> <i>paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition</i> <i>concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou</i> <i>modification de</i> <i>dispositions existantes ;</i> <i>ajout de dispositions</i> <i>nouvelles)</i> <i>(préciser la nature</i> <i>juridique et le contenu</i> <i>de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris</i> <i>Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(autre le ministère</i> <i>chef de file)</i>
l'article 8, paragraphe 3, et aux articles 101, 104, 104 bis, 107, 107 bis, 107 ter, 107 nomies, 107 quindécies et 107 septdecies, couvrant les domaines suivants:					
a) le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance et sa gestion par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;		Pas de transposition			
b) les exigences minimales du système de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance par les autorités nationales compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;		Pas de transposition			
c) l'utilisation d'une terminologie, de formats et de normes reconnus sur le plan international pour l'exécution des activités de pharmacovigilance;		Pas de transposition			
d) les exigences minimales pour la surveillance des informations dans la base Eudravigilance dans le but de déceler tout risque nouveau ou modifié;		Pas de transposition			
e) le format et le contenu de la transmission par voie électronique des effets indésirables suspectés par les États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;		Pas de transposition			
f) le format et le contenu des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique et des plans de gestion des risques;		Pas de transposition			
g) le format des protocoles, résumés et rapports finals pour les études de sécurité postautorisation.		Pas de transposition			
Ces mesures tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de pharmacovigilance et, au besoin, font l'objet de révisions en vue de les adapter à l'évolution de la science et de la technique.		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
Elles sont arrêtées conformément à la procédure réglementaire visée à l'article 121, paragraphe 2.					
<i>Article 108 bis</i> Pour faciliter l'exécution d'activités de pharmacovigilance dans l'Union, l'Agence, en coopération avec les autorités compétentes et d'autres parties intéressées, élabore:		Pas de transposition			
a) des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance, destinées aux autorités compétentes et aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché;		Pas de transposition			
b) des lignes directrices scientifiques sur les études d'efficacité postautorisation.		Pas de transposition			
<i>Article 108 ter</i> La Commission publie un rapport concernant l'exécution des activités de pharmacovigilance par les États membres le 21 juillet 2015 au plus tard, et tous les trois ans par la suite.»		Pas de transposition			
21) L'article 111 est modifié comme suit: a) le paragraphe 1 est modifié comme suit: i) le premier alinéa est remplacé par le texte suivant: «L'autorité compétente de l'État membre concerné, en coopération avec l'Agence, veille au respect des prescriptions légales applicables aux médicaments en effectuant des inspections, si nécessaire 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. Cette coopération consiste en un partage d'informations avec l'Agence à la fois sur les inspections prévues et sur les inspections réalisées. Les États membres et l'Agence		R.5313-2 R.5313-3 R.5313-4 R.5313-5			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
coopèrent en ce qui concerne la coordination des inspections dans les pays tiers.»					
ii) à l'alinéa 5, le point d) est remplacé par le texte suivant: «d) inspecter les locaux, les archives, les documents et le dossier permanent du système de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation 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 décrites au titre IX.»					
b) le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant: «3. Après chacune des inspections visées au paragraphe 1, l'autorité compétente fait rapport sur le respect, par l'entité inspectée, des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de distribution visés aux articles 47 et 84, ou sur le respect, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des exigences énoncées au titre IX.					
L'autorité compétente ayant procédé à l'inspection communique la teneur de ces rapports à l'entité inspectée.					
Avant d'adopter le rapport, l'autorité compétente donne à l'entité inspectée en cause la possibilité de présenter des observations.»					
c) le paragraphe 7 est remplacé par le texte suivant: «7. Si l'inspection visée au paragraphe 1, points a), b) et c), ou l'inspection d'un distributeur de médicaments ou de substances actives, ou l'inspection d'un fabricant d'excipients utilisés comme matière première, aboutit à la conclusion que l'entité inspectée ne respecte pas les prescriptions légales et/ou					

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication ou de bonne distribution prévus par la législation de l'Union, cette information est consignée dans la base de données de l'Union visée au paragraphe 6.»					
d) le paragraphe suivant est ajouté: «8. Si l'inspection visée au paragraphe 1, point d), conclut que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas le système de pharmacovigilance tel que décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance et les dispositions du titre IX, l'autorité compétente de l'État membre concerné signale ces défaillances au titulaire en question en lui donnant la possibilité de présenter des observations.					
L'État membre concerné en informe les autres États membres, l'Agence et la Commission.					
Le cas échéant, l'État membre concerné prend les mesures qui s'imposent pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fasse l'objet de sanctions effectives, proportionnées et dissuasives.»					
22) L'article 116 est remplacé par le texte suivant: <i>«Article 116</i> Les autorités compétentes suspendent, retirent ou modifient une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il est considéré que le médicament concerné est nocif, que l'effet thérapeutique fait défaut, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut	Article R.5121-47 alinéa 2 « Ces décisions interviennent lorsqu'il apparaît, notamment à la suite de l'évaluation des données mentionnées à l'article R. 5121-151, que le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9 n'est pas favorable dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité	Modifier le R.5121-47			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles)</i> <i>(préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
lorsqu'il est considéré que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.	n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. » L.5121-9 alinéa 4 « L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est suspendue ou retirée dans des conditions déterminées par voie réglementaire et en particulier lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques tels que définis au premier alinéa n'est pas considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi, que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. »	Modifier le L.5121-9			
L'autorisation de mise sur le marché peut également être suspendue, retirée ou modifiée lorsque les renseignements à l'appui de la demande prévus aux articles 8, 10 ou 11 sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 23, lorsque les conditions visées aux articles 21 bis, 22 ou 22 bis n'ont pas été remplies ou lorsque les contrôles prévus à l'article 112 n'ont pas été effectués.»	R.5121-47 alinéa 3 « L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée par le directeur général de l'agence : 1° Lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément aux articles R. 5121-37 et R. 5121-37-1, que les conditions prévues à la présente section ne sont pas ou ne sont plus remplies ou que les contrôles n'ont pas été effectués ; «	Modifier le R.5121-47 le 1° de l'alinéa 3			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
<p>23) L'article 117 est modifié comme suit: a) le paragraphe 1 est modifié comme suit: i) le point a), est remplacé par le texte suivant: «a) le médicament est nocif; ou que»;</p>	<p>R.5121-48 « Indépendamment des décisions de modification d'office, de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique en limitant, le cas échéant, cette interdiction aux seuls lots de fabrication le nécessitant. »</p>	<p>Insertion dans la partie législative d'un article reprenant l'article 117</p>			
<p>ii) Le point c) est remplacé par le texte suivant: «c) le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable; ou que»;</p>					
<p>b) le paragraphe suivant est ajouté: «3. L'autorité compétente</p>	<p>Article R.5121-48 « Indépendamment des décisions de modification</p>				

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
peut, pour un médicament dont la délivrance a été interdite ou qui a été retiré du marché conformément aux paragraphes 1 et 2, dans des circonstances exceptionnelles et pour une période transitoire, autoriser la délivrance du médicament à des patients qui sont déjà traités avec ce médicament.»	d'office, de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique en limitant, le cas échéant, cette interdiction aux seuls lots de fabrication le nécessitant. »				
24) Les articles suivants sont insérés: «Article 121 bis 1. Le pouvoir d'adopter les actes délégués visés à l'article 22 ter est conféré à la Commission pour une période de cinq ans à compter du 20 janvier 2011. La Commission rédige un rapport relatif aux pouvoirs délégués au plus tard six mois avant la fin de la période de cinq ans. La délégation de pouvoir est automatiquement prorogée pour des périodes d'une durée identique, sauf si le Parlement européen ou le Conseil la révoque conformément à l'article 121 ter.		Pas de transposition			
2. Dès qu'elle adopte un acte délégué, la Commission le notifie simultanément au Parlement européen et au Conseil.		Pas de transposition			
3. Le pouvoir d'adopter des actes délégués conféré à la Commission est soumis aux dispositions prévues aux articles 121 ter et 121 quater.		Pas de transposition			
Article 121 ter 1. La délégation de pouvoir visée à l'article 22 ter peut être révoquée à tout moment par le Parlement européen ou le Conseil.		Pas de transpositions			

Dispositions de la directive <i>(article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	Droit interne en vigueur <i>(citation de la disposition concernée)</i>	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition <i>(abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	Consultations obligatoires <i>(y compris Conseil d'Etat)</i>	Observations	Ministères concernés <i>(outre le ministère chef de file)</i>
2. L'institution qui a entamé une procédure interne afin de décider si elle entend révoquer la délégation de pouvoir s'efforce d'informer l'autre institution et la Commission dans un délai raisonnable avant de prendre une décision finale, en indiquant les pouvoirs délégués qui pourraient faire l'objet d'une révocation ainsi que les motifs éventuels de celle-ci.		Pas de transposition			
3. La décision de révocation met un terme à la délégation des pouvoirs spécifiés dans ladite décision. Elle prend effet immédiatement, ou à une date ultérieure qu'elle précise. Elle n'affecte pas la validité des actes délégués déjà en vigueur. Elle est publiée au <i>Journal officiel de l'Union européenne</i> .		Pas de transposition			
<i>Article 121 quater</i> 1. Le Parlement européen ou le Conseil peuvent formuler des objections à l'égard de l'acte délégué dans un délai de deux mois à compter de la date de notification.FR 31.12.2010 Journal officiel de l'Union européenne L 348/97 À l'initiative du Parlement européen ou du Conseil, ce délai est prolongé de deux mois		Pas de transposition			
2. Si, à l'expiration du délai visé au paragraphe 1, ni le Parlement européen ni le Conseil n'a formulé d'objections à l'égard de l'acte délégué, celui-ci est publié au <i>Journal officiel de l'Union européenne</i> et entre en vigueur à la date qu'il indique.		Pas de transposition			
L'acte délégué peut être publié au <i>Journal officiel de l'Union européenne</i> et entrer en vigueur avant l'expiration de ce délai si le Parlement européen et le Conseil ont tous les deux informé la Commission de leur intention de ne pas formuler		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
d'objections.					
3. Si le Parlement européen ou le Conseil formule des objections à l'égard de l'acte délégué dans le délai visé au paragraphe 1, ce dernier n'entre pas en vigueur. L'institution qui soulève des objections à l'égard de l'acte délégué en expose les motifs.»		Pas de transposition			
25) L'article 122, paragraphe 2, est remplacé par le texte suivant: «2. Sur demande motivée, les États membres envoient les rapports visés à l'article 111, paragraphe 3, aux autorités compétentes d'un autre État membre ou à l'Agence par voie électronique.»	R.5313-3 alinéa 2 « Lorsqu'il est saisi d'une demande motivée à cette fin, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé communique immédiatement à l'autorité compétente d'un autre État membre le rapport visé à l'alinéa précédent. »	Modifier article R.5313-3 alinéa 2 , remplacer « communique » par « envoie »			
26) L'article 123, paragraphe 4, est remplacé par le texte suivant: «4. L'Agence publie chaque année une liste des médicaments pour lesquels les autorisations de mise sur le marché ont été refusées, retirées ou suspendues, dont la délivrance a été interdite ou qui ont été retirés du marché.»		Pas de transposition			
27) A l'article 126 bis, les paragraphes 2 et 3 sont remplacés par le texte suivant: «2. Lorsqu'un État membre recourt à cette possibilité, il adopte les mesures nécessaires pour garantir que les exigences de la présente directive sont respectées, notamment celles visées aux titres V, VI, VIII, IX et XI. Les États membres peuvent décider que l'article 63, paragraphes 1 et 2, ne s'applique pas aux médicaments autorisés dans les termes du premier paragraphe.	L.5121-9-1 « Lorsqu'un médicament est autorisé dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen mais qu'il ne fait l'objet en France ni de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8, ni d'une demande en cours d'instruction en vue d'une telle autorisation, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut, pour des raisons de santé publique justifiées, autoriser la mise sur le marché de ce médicament. L'autorisation	Le décret d'application est en cours de finalisation			

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (outre le ministère chef de file)
	peut être délivrée pour une durée déterminée et renouvelée dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. »				
3. Avant d'accorder une autorisation de mise sur le marché, un État membre: a) notifie au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, dans l'État membre dans lequel le médicament concerné est autorisé, la proposition d'accorder une autorisation de mise sur le marché en application du présent article pour le médicament en question;		Le décret d'application est en cours de finalisation.			
b) peut demander à l'autorité compétente de l'État membre concerné de fournir des copies du rapport d'évaluation visé à l'article 21, paragraphe 4, et de l'autorisation de mise sur le marché valable pour le médicament concerné. Si la demande lui est faite, l'autorité compétente de cet État membre fournit, dans les trente jours à compter de la réception de la demande, une copie du rapport d'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament concerné.»		Le décret d'application est en cours de finalisation.			
28) L'article 127 bis est remplacé par le texte suivant: «Article 127 bis Lorsqu'un médicament doit être autorisé en application du règlement (CE) n o 726/2004 et que le comité pour les médicaments à usage humain mentionne, dans son avis, les conditions ou restrictions recommandées conformément à l'article 9, paragraphe 4, points c), c bis), c ter) ou c quater), dudit règlement, la Commission peut adopter, en application des articles 33 et 34 de la présente directive,		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
une décision adressée aux États membres portant sur la mise en oeuvre de ces conditions ou restrictions.»					
<i>Article 2</i> Dispositions transitoires 1. En ce qui concerne l'obligation faite au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en vertu de l'article 104, paragraphe 3, point b), de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, de gérer et de mettre à disposition sur demande un dossier permanent du système de pharmacovigilance pour un ou plusieurs médicaments, les États membres veillent à ce que cette obligation s'applique aux autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2011;		Pas de transposition			
a) à compter de la date à laquelle ces autorisations de mise sur le marché ont été renouvelées; ou		Pas de transposition			
b) à compter de l'expiration d'un délai de trois ans commençant le 21 juillet 2011,		Pas de transposition			
la date retenue étant celle du premier de ces événements.					
2. Les États membres veillent à ce que la procédure prévue aux articles 107 <i>quaterdecies</i> à 107 <i>octodecies</i> de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la présente directive, s'applique uniquement aux études ayant commencé après le 21 juillet 2011.		Pas de transposition			
3. En ce qui concerne l'obligation faite aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché d'envoyer, par voie électronique, les informations sur les effets indésirables suspectés à la base de données Eudravigilance, conformément à l'article		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
107, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la présente directive, les États membres sont tenus de s'assurer que cette obligation s'applique à partir du sixième mois après que les fonctionnalités de la base de données ont été établies et qu'elles ont fait l'objet d'une annonce par l'Agence.					
4. Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités de la base de données Eudravigilance, conformément à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil (1), les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché signalent, dans les quinze jours à compter de celui où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement, tout effet indésirable grave suspecté qui survient dans l'Union à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel s'est produit l'incident, et signalent tout effet indésirable grave suspecté qui survient sur le territoire d'un pays tiers, à l'Agence et, si la demande leur en est faite, aux autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé.		Pas de transposition			
5. Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités de la base de données Eudravigilance, conformément à l'article 24 du règlement (CE) n° 726/2004 tel que modifié par le règlement (UE) n° 1235/2010, l'autorité compétente d'un État membre peut demander aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de		Pas de transposition			

<i>Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)</i>	<i>Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)</i>	<i>Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)</i>	<i>Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)</i>	<i>Observations</i>	<i>Ministères concernés (outre le ministère chef de file)</i>
l'informer de tout effet indésirable non grave suspecté qui survient sur le territoire de cet État membre, dans les quatre-vingt-dix jours à compter de celui où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné a eu connaissance de l'événement.					
6. Au cours de cette période, les États membres veillent à ce que les déclarations mentionnées au paragraphe 4 concernant des événements survenus sur leur territoire soient rapidement mis à la disposition de la base de données Eudravigilance, et en tout état de cause dans les quinze jours à compter de la notification d'un effet indésirable grave suspecté.		Pas de transposition			
7. En ce qui concerne l'obligation faite aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité à l'Agence, conformément à l'article 107 <i>ter</i> , paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée par la présente directive, les autorités nationales compétentes veillent à ce que cette obligation s'applique à partir du douzième mois après que les fonctionnalités du répertoire aient été établies et qu'elles aient fait l'objet d'une annonce par l'Agence.		Pas de transposition			
Jusqu'à ce que l'Agence soit en mesure d'assurer les fonctionnalités convenues pour le répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soumettent les rapports périodiques de sécurité à tous les États membres dans lesquels le médicament a été autorisé.		Pas de transposition			
<i>Article 3</i> Transposition		Pas de transposition			

Dispositions de la directive (article par article voire paragraphe par paragraphe)	Droit interne en vigueur (citation de la disposition concernée)	Nouvelles normes à adopter en vue de la transposition (abrogation ou modification de dispositions existantes ; ajout de dispositions nouvelles) (préciser la nature juridique et le contenu de chaque disposition)	Consultations obligatoires (y compris Conseil d'Etat)	Observations	Ministères concernés (autre le ministère chef de file)
1. Les États membres adoptent et publient les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 21 juillet 2012. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions.					
Ils appliquent ces dispositions à compter du 21 juillet 2012.		Pas de transposition			
Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.		Pas de transposition			
2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.		Pas de transposition			
Article 4 Entrée en vigueur La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au <i>Journal officiel de l'Union européenne</i> .		Pas de transposition			
Article 5 Destinataires Les États membres sont destinataires de la présente directive.		Pas de transposition			