

JORF n°0261 du 9 novembre 2012

Texte n°8

DECRET

**Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance**

NOR: AFSP1232131D

Publics concernés : titulaires d'autorisation de mise sur le marché ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit à usage humain ; professionnels de santé ; patients ; associations agréées de patients ; établissements pharmaceutiques, y compris ceux gérés par les établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 du code de la santé publique ; pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 du même code ; titulaires de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 du code de la santé publique.

Objet : renforcement de la réglementation en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et de pharmacovigilance.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication, sous réserve des dispositions transitoires suivantes, prévues à l'article 8 :

— pour les autorisations de mise sur le marché délivrées avant le 21 juillet 2012, les obligations relatives au dossier permanent du système de pharmacovigilance doivent être satisfaites au moment du renouvellement de l'autorisation et au plus tard le 21 juillet 2015 ;

— le nouveau délai de demande de renouvellement n'est pas applicable à celles de ces autorisations qui arrivent à échéance avant le 21 juillet 2013 ;

— l'actualisation de la notice des médicaments sous surveillance supplémentaire doit intervenir dans le délai d'un an à compter de la publication, par la Commission européenne, des éléments requis par la réglementation communautaire ;

— l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet à la Commission européenne les résultats de l'évaluation périodique de son système de pharmacovigilance au plus tard le 21 septembre 2013 ;

— les dispositions relatives à la déclaration des effets indésirables entrent en vigueur à l'annonce, par l'Agence européenne du médicament, de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités d'« Eudravigilance » pour l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et dans les six mois à compter de cette annonce pour les entreprises ou les organismes exploitant un médicament ou un produit à usage

humain ;

— l'obligation de transmission du rapport périodique actualisé de sécurité au répertoire européen s'applique dans l'année suivant l'annonce, par l'Agence européenne du médicament, de la mise en œuvre du répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité.

Notice : le présent texte achève la transposition de la directive 2010/84/UE précitée. Il complète en premier lieu la liste des pièces à joindre à toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Il modifie en deuxième lieu les conditions de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les motifs de modification, de suspension ou de retrait. Le décret revoit également les dispositions du code de la santé publique relatives à la pharmacovigilance en précisant le champ. Il instaure de nouvelles obligations dans ce domaine à la charge de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des entreprises ou des organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, des établissements pharmaceutiques, des pharmacies à usage intérieur, des médecins, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des pharmaciens.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>). Ce texte est pris en application des articles 9, 11, 22 et du I de l'article 28 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et met en œuvre la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le 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 et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ;

Vu la directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-8, L. 5121-8-1 et L. 5121-26 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

## Article 1

Les dispositions de la section 5 du chapitre Ier du titre II du livre Ier de la cinquième partie du code de la santé publique sont ainsi modifiées :

1° L'article R. 5121-25 est ainsi modifié :

a) Au premier alinéa, après les mots : « documents suivants », sont insérés les mots : « , mis à jour en tant que de besoin » ;

b) Le 3° est remplacé par les dispositions suivantes :

« 3° Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du futur titulaire de l'autorisation ou de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique et comprenant les éléments suivants :

« a) Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

« b) L'Etat membre dans lequel la personne qualifiée réside et exerce ses activités ;

« c) Les coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance ;

« d) Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique dispose des moyens nécessaires pour s'acquitter des tâches et des responsabilités qui lui incombent en matière de pharmacovigilance ;

« e) L'adresse du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné ; » ;

c) Après le 3° , il est ajouté un 3° bis ainsi rédigé :

« 3° bis Le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques dont le modèle est fixé par la Commission européenne, à mettre en place par le futur titulaire de l'autorisation ou l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique pour le médicament concerné, accompagné de son résumé ; » ;

d) Au 7°, les mots : « la Communauté » sont remplacés par les mots : « l'Union » ;

e) Au 10°, les mots : « la Communauté » sont remplacés par les mots : « l'Union » et après le mot : « accompagnées » sont ajoutés les mots : « des résumés 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, » ;

f) Au 11°, les mots : « la Communauté » sont remplacés par les mots : « l'Union » ;

g) Le 12° est ainsi modifié :

— au premier alinéa, les mots : « la Communauté » sont remplacés par les mots : « l'Union » ;

— le deuxième alinéa est supprimé ;

2° Au troisième alinéa de l'article R. 5121-35, les mots : « ainsi qu'aux essais précliniques et cliniques du médicament concerné » sont remplacés par les mots : « aux essais précliniques et recherches biomédicales, ainsi qu'au système de gestion des risques et de pharmacovigilance mis en place pour le médicament ou le produit concerné. » ;

3° A l'article R. 5121-36, avant le dernier alinéa, est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Elle indique la fréquence de transmission du rapport périodique actualisé de sécurité mentionné à l'article R. 5121-168. » ;

4° L'article R. 5121-36-1 devient l'article R. 5121-36-2 ;

5° Après l'article R. 5121-36, il est inséré un article R. 5121-36-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5121-36-1. - L'autorisation de mise sur le marché peut imposer l'exécution d'une ou de plusieurs des conditions suivantes, qui doivent être mentionnées dans le système de gestion des risques :

« 1° La mise en œuvre de mesures garantissant une utilisation sûre du médicament ou du produit ;

« 2° La réalisation d'études de sécurité post-autorisation ;

« 3° Le respect d'obligations particulières en ce qui concerne l'enregistrement ou la notification des effets indésirables suspectés ;

« 4° Toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament ou du produit ;

« 5° L'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat ;

« 6° La réalisation d'études d'efficacité post-autorisation lorsque l'acquisition de données supplémentaires est nécessaire après la mise sur le marché du médicament ou du produit.

« L'autorisation de mise sur le marché précise, le cas échéant, les délais dans lesquels ces conditions doivent être exécutées.

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché évalue si les résultats des études mentionnées aux 2° et 6° du présent article ont une incidence sur cette autorisation. Le titulaire dépose, le cas échéant, une demande appropriée de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre. » ;

6° L'article R. 5121-37-1 est ainsi modifié :

a) Le premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire transmet sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en signalant la portée, toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance, qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9. Il transmet les résultats de toutes les études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité, et les résultats de recherches biomédicales effectuées dans ou en dehors de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen, qu'ils soient favorables ou défavorables, pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. » ;

b) Après le deuxième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les informations sur le médicament ou le produit 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 par l'article 26 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

« Le titulaire informe le directeur général de l'agence et l'Agence européenne des médicaments lorsque des risques nouveaux, des changements de risques existants ou des modifications du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit sont constatés. » ;

7° L'article R. 5121-37-2 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5121-37-2. - Postérieurement à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, y compris pour une autorisation délivrée avant le 21 juillet 2012, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, par décision motivée et notifiée par écrit, lorsqu'il a des préoccupations quant aux risques liés au médicament ou au produit autorisé, exiger du titulaire de cette autorisation la mise en place d'un système de gestion des risques, accompagné de la description détaillée de ce système dans un délai qu'il détermine. Cette décision ne peut intervenir qu'après que le titulaire a été invité à présenter ses observations dans un délai de trente jours. En fonction des observations écrites fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé retire ou confirme l'obligation. Si elle confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée 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 au 1° de l'article R. 5121-36-1. » ;

8° Après l'article R. 5121-37-2, il est inséré un article R. 5121-37-3 ainsi rédigé :

« Art. R. 5121-37-3. - Postérieurement à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut exiger du titulaire de cette autorisation qu'il effectue une ou des

études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation, ou un suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale, tels que prévus à l'article L. 5121-8-1.

« Le directeur général de l'agence peut demander que ces études ou ce suivi spécifique soient effectués conjointement par plusieurs titulaires d'autorisation de mise sur le marché.

« Le directeur général informe le ou les titulaires de son intention en précisant les objectifs et les délais des études et du suivi spécifique envisagés. Il le ou les invite à présenter leurs observations dans un délai de trente jours.

« En fonction des observations fournies par le ou les titulaires, le directeur général de l'agence motive et notifie par écrit sa décision.

« S'il confirme l'obligation, l'autorisation de mise sur le marché est modifiée de manière à mentionner cette obligation, et le système de gestion des risques est adapté en conséquence.

« A l'issue de la réalisation d'une étude de sécurité ou d'efficacité telle que prévue à l'article L. 5121-8-1, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché évalue si les résultats de l'étude ont une incidence sur ladite autorisation. Le titulaire dépose, le cas échéant, une demande appropriée de modification de l'autorisation de mise sur le marché auprès du directeur général de l'agence, suivant le calendrier prévu pour sa mise en œuvre. » ;

9° L'article R. 5121-43 du code de la santé publique est ainsi modifié :

Au premier alinéa, après les mots : « de l'article L. 5121-9 », sont ajoutés les mots : « et qui sont à mentionner dans le système de gestion des risques, » ;

10° L'article R. 5121-45 est ainsi modifié :

a) Au premier alinéa, le mot : « six » est remplacé par le mot : « neuf » ;

b) Au deuxième alinéa, après les mots : « y compris », sont ajoutés les mots : « l'évaluation des données figurant dans les notifications d'effets indésirables suspectés et dans les rapports périodiques actualisés de sécurité, ainsi que » ;

c) Après le quatrième alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Si une demande de justification complémentaire ou si un projet de refus de renouvellement est adressé au demandeur avant la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation est prorogée jusqu'à la notification de la décision de l'agence. » ;

d) Le dernier alinéa est ainsi modifié :

— après le mot : « décider, », est ajouté le mot : « notamment » ;

— après le mot : « pharmacovigilance, », sont ajoutés les mots : « dont une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament ou au produit concerné, » ;

— le mot : « supplémentaire » est remplacé par le mot : « quinquennal » ;

11° L'article R. 5121-45-1 est abrogé ;

12° L'article R. 5121-47 est ainsi modifié :

a) Les six premiers alinéas sont remplacés par les dispositions suivantes :

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, par décision motivée indiquant les voies et les délais de recours, modifier d'office, suspendre, pour une période ne pouvant excéder un an, ou retirer une autorisation de mise sur le marché pour les motifs mentionnés à l'article L. 5121-9. Toutefois, lorsque l'autorisation est suspendue, soit à titre conservatoire dans l'attente de l'issue d'une procédure d'arbitrage de l'Union européenne, soit conformément à une décision de la Commission européenne prise à l'issue de cette procédure, la suspension demeure en vigueur jusqu'à ce que la Commission européenne ordonne qu'il y soit mis fin.

« L'autorisation de mise sur le marché est également modifiée d'office, 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 ;

« 2° Lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues au présent titre ;

« 3° Lorsque les obligations imposées en application des articles R. 5121-36-1 et R. 5121-43 ne sont pas exécutées ;

« 4° Lorsque l'autorisation doit être mise en conformité avec la décision prise par la Commission européenne à l'issue d'une procédure d'arbitrage de l'Union européenne ;

« 5° Lorsque l'autorisation doit être mise en conformité avec un accord ayant fait l'objet d'un consensus au sein du groupe de coordination mentionné à l'article 27 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. » ;

b) Le septième alinéa est ainsi modifié :

— après les mots : « Sauf en cas d'urgence, », sont ajoutés les mots : « la modification d'office, » ;

— les mots : « mentionnés aux trois alinéas précédents » sont supprimés ;

13° L'article R. 5121-48 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5121-48. - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut interdire la prescription et la délivrance d'une spécialité pharmaceutique et la retirer du marché pour les motifs mentionnés à l'article L. 5121-14-2. La décision est motivée et, sauf en cas d'urgence, ne peut intervenir qu'après que le titulaire a été invité à présenter ses observations.

« Pour une spécialité pharmaceutique dont la délivrance a été interdite, le directeur général de 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, notamment lorsque l'une des conditions suivantes est remplie :

« 1° Il est nécessaire de mettre en œuvre une décroissance progressive du traitement afin de prévenir ou de limiter un effet rebond ou l'effet d'un syndrome de sevrage ;

« 2° Un délai est nécessaire pour adapter les recommandations de prise en charge de la pathologie concernée ;

« 3° Un délai est nécessaire pour que les professionnels de santé puissent définir la meilleure alternative thérapeutique possible pour leurs patients.

« La durée de la période transitoire envisagée est indiquée dans le courrier par lequel le titulaire est invité à présenter ses observations conformément au premier alinéa. » ;

14° Après l'article R. 5121-48, il est rétabli un article R. 5121-49 ainsi rédigé :

« Art. R. 5121-49. - Lorsque à l'occasion de la mise en œuvre de l'article 20, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, une action urgente est indispensable pour protéger la santé humaine ou l'environnement, en attendant qu'une décision définitive soit prise par la Commission européenne, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut suspendre l'utilisation d'une spécialité qui fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en application dudit règlement, de sa propre initiative ou à la demande de la Commission européenne. La décision du directeur général de l'agence est motivée. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est préalablement informé de la décision et, si la situation le permet, il est préalablement invité à présenter ses observations.

« Lorsqu'il agit de sa propre initiative, le directeur général de l'agence informe la Commission européenne et l'Agence européenne des médicaments des raisons de cette mesure au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision. » ;

15° L'article R. 5121-50 est ainsi modifié :

a) Au deuxième alinéa, après les mots : « rend publiques », sont ajoutés les mots : « notamment par le site internet de l'agence : » ;

b) Le 1° est remplacé par les dispositions suivantes :

« 1° Les décisions d'autorisation de mise sur le marché des médicaments ou des produits qu'il a délivrées, accompagnées du résumé des caractéristiques du produit correspondant, de la notice, de toute condition fixée en application du troisième alinéa de l'article L. 5121-9, de l'article R. 5121-36-1 et de l'article R. 5121-37-3, assortie de leur délai d'exécution ; »

c) Après le 1°, il est inséré un 1° bis ainsi rédigé :

« 1° bis Le rapport public d'évaluation, ainsi que les motifs justifiant la décision pour

chaque indication thérapeutique revendiquée, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale. Ce rapport contient un résumé, en termes aisément compréhensibles pour tous les usagers, contenant notamment une section relative aux conditions d'utilisation du médicament ou du produit ; »

d) Après le 2°, sont ajoutés un 3°, 4° et 5° ainsi rédigés :

« 3° La liste des médicaments visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 ;

« 4° Les synthèses des plans de gestion des risques des médicaments ou des produits ;

« 5° Les informations importantes relatives aux questions de pharmacovigilance liées à l'utilisation d'un médicament ou d'un produit. » ;

e) Les dispositions du dernier alinéa sont remplacées par les dispositions suivantes :

« Les décisions prévues au troisième alinéa de l'article L. 5121-9 et aux articles R. 5121-36, R. 5121-36-1, R. 5121-37-3, R. 5121-42, R. 5121-43 et R. 5121-47 ou leurs annulations sont immédiatement communiquées par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'Agence européenne des médicaments. » ;

16° L'article R. 5121-51-9 est ainsi modifié :

a) Au premier alinéa, les mots : « intérêt communautaire » sont remplacés par les mots : « intérêt pour l'Union européenne » et les mots : « , notamment sur la base de données de pharmacovigilance » sont supprimés ;

b) Après le premier alinéa, il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque des mesures d'urgence sont jugées nécessaires, la procédure prévue à l'article R. 5121-157 s'applique. » ;

17° L'article R. 5121-51-10 est abrogé ;

18° A l'article R. 5121-51-11, les mots : « à R. 5121-51-10 » sont remplacés par les mots : « et R. 5121-51-9 ».

## **Article 2**

Au deuxième alinéa de l'article R. 5121-140 du code de la santé publique, le mot : « fourni » est remplacé par le mot : « délivré » et après le mot : « peut » sont ajoutés les mots : « , sous réserve des mesures qu'il juge nécessaires pour protéger la santé humaine, ».

## **Article 3**

Au quatrième alinéa de l'article R. 5121-148 du code de la santé publique, le mot : « fourni » est remplacé par le mot : « délivré » et après le mot : « peut » sont ajoutés les mots : « , sous réserve des mesures qu'il juge nécessaires pour protéger la santé humaine, ».

## **Article 4**

L'article R. 5121-149 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« La notice est établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit. Elle comporte un texte standard, invitant expressément les patients à signaler tout effet indésirable suspecté à leur médecin, à leur pharmacien ou à tout autre professionnel de santé ou bien directement au centre régional de pharmacovigilance, et précisant les différents modes de notification à leur disposition. Elle comporte également, dans l'ordre, les indications suivantes : » ;

2° Au 5°, les mots : « , ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable suspecté qui ne serait pas mentionné dans la notice » sont supprimés ;

3° Après le 8°, il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

« Pour les médicaments figurant sur la liste visée à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, la notice doit, outre les renseignements mentionnés ci-dessus, comporter la mention : "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire". Cette mention est précédée du symbole noir mentionné à l'article 23 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 et suivie d'une phrase explicative déterminée par la Commission européenne. »

## **Article 5**

La section 13 du chapitre 1er du titre II du livre 1er de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifiée :

1° La sous-section 1 est remplacée par les dispositions suivantes :

« Sous-section 1

« Dispositions générales

« Art. R. 5121-150. - La pharmacovigilance s'exerce :

« 1° Pour les médicaments et pour les produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 5121-8, après la délivrance de cette autorisation ;

« 2° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments à l'article R. 5121-169 ;

« 3° Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 5121-13, après l'enregistrement prévu par cet article ;

« 4° Pour les médicaments traditionnels à base de plantes mentionnés à l'article L. 5121-14-1, après l'enregistrement prévu à cet article ;

« 5° Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance ;

« 6° Pour les allergènes, préparés spécialement pour un seul individu, mentionnés à l'article L. 4211-6, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article ;

« 7° Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20 ;

« 8° Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.

« Art. R. 5121-151. - La pharmacovigilance comporte :

« 1° Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement ;

« 2° Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 ;

« 3° La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

« L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des recherches biomédicales d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article R. 5121-150, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation.

« Les dispositions de la présente section ne font pas obstacle à l'application des dispositions du présent code relatives à la pharmacodépendance et à la toxicovigilance.

« Art. R. 5121-152. - Pour l'application du présent chapitre, on entend par :

« 1° "Effet indésirable" : une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;

« 2° “Effet indésirable grave” : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;

« 3° “Effet indésirable inattendu” : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 ;

« 4° “Mésusage” : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ;

« 5° “Abus” : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;

« 6° “Surdosage” : administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou par jour, qui est supérieure à la dose maximale recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1. Sont pris en compte les effets cumulés dus au surdosage ;

« 7° “Etudes de sécurité post-autorisation” : toute étude portant sur un médicament ou un produit autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques ;

« 8° “Etudes d'efficacité post-autorisation” : toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit ;

« 9° “Système de gestion des risques” : un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risques avérés et aux risques potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché ;

« 10° “Plan de gestion des risques” : une description détaillée du système de gestion des risques défini au 9° ;

« 11° “Système de pharmacovigilance” : un système mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ainsi que par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques ;

« 12° “Dossier permanent du système de pharmacovigilance” : une description détaillée du système de pharmacovigilance mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l’article R. 5121-150 concernant un ou plusieurs de ces médicaments ou de ces produits ;

« 13° “Erreur médicamenteuse” : une erreur non intentionnelle d’un professionnel de santé, d’un patient ou d’un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l’article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l’administration ;

« 14° “Exposition professionnelle” : une exposition à un médicament ou à un produit mentionné à l’article R. 5121-150 dans le cadre de l’activité professionnelle. » ;

2° La sous-section 2 est ainsi modifiée :

a) Le paragraphe 1 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Paragraphe 1

« Système national

« Art. R. 5121-153. - Les acteurs du système de pharmacovigilance tel que mentionné à l’article L. 5121-23 sont :

« 1° L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

« 2° Les centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l’article R. 5121-158 ;

« 3° Les professionnels de santé mentionnés à l’article R. 5121-161, les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l’article L. 5126-1 ainsi que les titulaires de l’autorisation prévue à l’article L. 4211-6 ;

« 4° Les entreprises ou les organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l’article R. 5121-150 et tout tiers effectuant tout ou partie des opérations constitutives de la pharmacovigilance mentionnées au quatrième alinéa de l’article R. 5124-47 pour le compte des entreprises et organismes mentionnés ci-dessus ;

« 5° Les établissements pharmaceutiques, y compris ceux gérés par les établissements pharmaceutiques des établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale.

« Les patients et les associations agréées de patients mentionnés à l’article R. 5121-161 concourent à ce système » ;

b) Le paragraphe 2 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Paragraphe 2

« Rôle de l'Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

« Art. R. 5121-154. - I. — L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre au niveau national du système de pharmacovigilance pour s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et de participation aux activités de l'Union européenne dans ce domaine. Une évaluation périodique du système de pharmacovigilance est réalisée. Les résultats de cette évaluation sont transmis à la Commission européenne tous les deux ans à compter de la première transmission.

« II. — L'agence est destinataire des documents suivants :

« 1° Les notifications, transmises par voie électronique par la base de données européenne "Eudravigilance", d'effets indésirables survenus en France, déclarés dans cette base de données par les entreprises et organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;

« 2° Les rapports transmis par les entreprises et les organismes exploitant des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 en application du II de l'article R. 5121-168 et de l'article R. 5121-170 ;

« 3° Les informations transmises par les centres régionaux de pharmacovigilance en application de l'article R. 5121-159 ;

« 4° Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-175 par les établissements pharmaceutiques, y compris les établissements pharmaceutiques des établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 pour leur activité de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale ;

« 5° Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-176 par les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 pour leur activité de réalisation ou de sous-traitance de préparation hospitalière et de préparation magistrale ;

« 6° Les rapports transmis en application de l'article R. 5121-174 par le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6.

« L'agence reçoit les signalements de doublons transmis par les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150, en application de l'article R. 5121-167.

« Elle signale à l'Agence européenne des médicaments et à l'entreprise ou l'organisme exploitant un produit mentionné à l'article R. 5121-150 tout doublon qu'elle aurait détecté dans la notification des effets indésirables.

« III. — L'agence évalue les rapports périodiques actualisés de sécurité qu'elle a reçus conformément à l'article R. 5121-170 et transmet ses rapports d'évaluation au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance mentionné à l'article 56 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

« En collaboration avec l'Agence européenne des médicaments, l'agence surveille les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques, les résultats des obligations visées aux articles R. 5121-36-1, R. 5121-37-3 et R. 5121-43, évalue les mises à jour du système de gestion des risques et surveille les informations consignées dans la base de données européenne "Eudravigilance" en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et, le cas échéant, s'ils ont une incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

« Elle informe l'Agence européenne des médicaments et l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 lorsque des risques nouveaux, des changements de risques existants ou des modifications du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament sont constatés en application de l'alinéa précédent.

« Elle informe, vingt-quatre heures au plus tard avant la diffusion au grand public d'un avis portant sur des informations relatives à la pharmacovigilance, l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne et les Etats membres de l'Union européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen d'une telle communication, sauf en cas d'urgence. Toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, sauf si la divulgation d'une telle information est nécessaire à la protection de la santé publique.

« Lorsque l'avis mentionné à l'alinéa précédent concerne des médicaments ou des produits qui contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives et qui sont autorisés dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne ou des Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé élabore en collaboration avec les autres Etats membres de l'Union européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen un message commun relatif à la sécurité du médicament ou du produit concerné. L'agence diffuse au grand public cet avis selon le calendrier prévu par l'Agence européenne des médicaments. Toute information à caractère personnel ou présentant un caractère de confidentialité commerciale est supprimée, sauf si la divulgation d'une telle information est nécessaire à la protection de la santé publique.

« Art. R. 5121-155. - I. — Le directeur général de l'agence peut demander aux centres régionaux de pharmacovigilance de mener à bien toutes enquêtes et tous travaux de pharmacovigilance.

« Il peut également demander aux centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance mentionnés à l'article R. 5132-112 et aux centres antipoison mentionnés à l'article L. 6141-4 de lui fournir les informations et d'effectuer les études qu'il estime utiles dans un but de pharmacovigilance.

« Le directeur général de l'agence peut associer toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ayant déclaré un effet indésirable suspecté en application des dispositions de l'article R. 121-166 au suivi de cette déclaration.

« Il peut également associer les professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ayant déclaré un effet indésirable suspecté en application de l'article R. 5121-161 au suivi de cette déclaration.

« Il peut demander à toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article L. 5121-1 de fournir toute information mentionnée au 2° et à l'avant-dernier alinéa de l'article R. 5121-151 ou d'effectuer toutes enquêtes, toutes études et tous travaux concernant les bénéfices et les risques d'effets indésirables que ces médicaments ou ces produits sont susceptibles de présenter. Cette demande est motivée.

« II. — Après exploitation des informations recueillies notamment en application de l'article R. 5121-154, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et pour faire cesser les incidents et les accidents qui se sont révélés liés à leur emploi, ou saisit les autorités compétentes.

« Art. R. 5121-156. - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

« 1° Enregistre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, survenu en France, qui lui a été déclaré ou notifié ;

« 2° Déclare par voie électronique à la base de données européenne "Eudravigilance" :

« a) Tout effet indésirable grave suspecté, survenu en France, dans un délai de quinze jours à compter de la réception de la déclaration ou de la notification ;

« b) Tout effet indésirable non grave suspecté, survenu en France, dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la déclaration ou de la notification.

« Art. R. 5121-157. - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe immédiatement la Commission européenne l'Agence européenne des médicaments et les autres Etats membres de l'Union européenne lorsqu'il juge qu'une mesure urgente est nécessaire, à l'issue de l'évaluation des données résultant des activités de pharmacovigilance, dans l'une des situations suivantes :

« 1° Il envisage de suspendre ou de retirer une autorisation de mise sur le marché ;

« 2° Il envisage d'interdire la délivrance d'un médicament ou d'un produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ;

« 3° Il envisage de refuser le renouvellement d'une autorisation de mise sur le marché ;

« 4° Il est informé par une entreprise ou un organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 qu'en raison d'inquiétudes concernant la sécurité d'un médicament, l'entreprise ou l'organisme a interrompu la mise sur le marché du médicament ou du produit ou a pris ou envisage de prendre des mesures pour faire retirer l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament ou produit ;

« 5° Il estime nécessaire de signaler une nouvelle contre-indication, de réduire le dosage recommandé ou de restreindre les indications.

« Dans des cas exceptionnels résultant de l'évaluation des données des activités de

pharmacovigilance, lorsque le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé décide de suspendre en urgence l'autorisation de mise sur le marché et d'interdire l'utilisation du médicament ou du produit en vue de protéger la santé publique, en attendant qu'une décision définitive ne soit prise en application de la procédure d'arbitrage de l'Union européenne, il informe la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments et les autres Etats membres de l'Union européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen des raisons de cette mesure au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision.

« Le directeur général de l'agence met à la disposition de l'Agence européenne des médicaments toute information scientifique pertinente qu'il détient, ainsi que toute évaluation que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé aurait réalisée » ;

c) Le paragraphe 4 intitulé « Centres régionaux de pharmacovigilance » devient le paragraphe 3 et est ainsi modifié :

— les articles R. 5121-167 à R. 5121-169 du code de la santé publique deviennent respectivement les articles R. 5121-158 à R. 5121-160 du même code ;

— au 1° de l'article R. 5121-158 du code de la santé publique, la référence à l'article R. 5121-170 est remplacée par la référence à l'article R. 5121-165 ;

— au 2° de l'article R. 5121-159 du code de la santé publique, la référence à l'article R. 5121-167 est remplacée par la référence à l'article R. 5121-158 ;

— au dernier alinéa de l'article R. 5121-160 du code de la santé publique, les mots : « ainsi que la désignation de leurs représentants au comité technique mentionné à l'article R. 5121-164, » sont supprimés ;

d) Il est ajouté un paragraphe 4 et un paragraphe 5 ainsi rédigés :

« Paragraphe 4

« Professionnels de santé et patients

« Art. R. 5121-161. - Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.

« Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé rend publics, sur le site internet de l'agence, les informations relatives aux différents modes de notification des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 par les professionnels de santé et les patients

ainsi que le formulaire de déclaration de ces effets indésirables.

« Paragraphe 5

« Entreprises ou organismes exploitant un médicament

ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150

« Art. R. 5121-162. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 met en œuvre un système de pharmacovigilance pour s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, et notamment pour procéder au recueil et à l'évaluation scientifique de toutes les informations relatives aux effets indésirables mentionnés à l'article R. 5121-151, dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

« Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 gère un dossier permanent du système de pharmacovigilance et met à disposition dans les sept jours, sur demande du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, une copie de ce dossier.

« Un audit du système de pharmacovigilance est réalisé et consigné dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance. En fonction de ces résultats, un plan d'actions visant à remédier aux problèmes constatés doit être mis en œuvre. Une fois les mesures correctives intégralement mises en œuvre, les mentions consignées peuvent être supprimées.

« Art. R. 5121-163. - Dans le cadre du système de pharmacovigilance, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 :

« 1° Met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ou chaque produit dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée après le 21 juillet 2012 ;

« 2° Surveille les résultats des mesures de réduction des risques décrites dans le plan de gestion des risques ou prises en application des articles R. 5121-36-1, R. 5121-37-3 et R. 5121-43 ;

« 3° Tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou aux produits ;

« 4° Veille à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 survenus dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers soient accessibles dans la base "Eudravigilance".

« Art. R. 5121-164. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose en permanence des services d'une

personne responsable de la pharmacovigilance résidant et exerçant dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance. L'identité, la qualité et la fonction ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et à l'Agence européenne des médicaments dès sa nomination.

« En outre, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dispose des services d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance. Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dès sa nomination.

« Ces personnes collaborent en vue de :

« 1° Rassembler, traiter et rendre accessibles à toute personne habilitée les informations portées à la connaissance de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ou le produit, ainsi qu'aux personnes mentionnées à l'article L. 5122-11 qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments et des produits, et relatives aux effets indésirables suspectés d'être dus à des médicaments ou des produits qu'exploite l'entreprise ou l'organisme ;

« 2° Mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance prévu à l'article R. 5121-162 et le système de gestion des risques prévu à l'article R. 5121-163 ;

« 3° Préparer et soumettre les déclarations et rapports mentionnés aux articles R. 5121-166, R. 5121-168 et R. 5121-170 ;

« 4° Assurer la mise en œuvre et le suivi des études de sécurité post-autorisation ainsi que le suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale mentionnés aux articles R. 5121-36-1 et R. 5121-37-3 ;

« 5° Assurer la mise en place des procédures et le recueil des informations mentionnés au premier alinéa de l'article R. 5121-167 et en envoyer les éléments nouveaux à la base de données européenne "Eudravigilance" ;

« 6° Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionnées au troisième alinéa du I de l'article R. 5121-155 et aux demandes des centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-158 et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance mentionnés à l'article R. 5132-112 ;

« 7° Fournir au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute

utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné.

« Art. R. 5121-165. - L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ne peut communiquer au grand public, sur ce médicament ou ce produit, des informations portant sur la pharmacovigilance sans les transmettre, au préalable ou, en cas d'urgence, simultanément, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, à l'Agence européenne des médicaments ainsi qu'à la Commission européenne. Ces informations sont présentées de manière objective et non trompeuse.

« L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 qui informe, en application de l'article L. 5124-6, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qu'il a engagé une action pour suspendre la commercialisation d'un médicament ou d'un produit ou le retirer du marché, ou pour en retirer un lot déterminé, indique la teneur des messages de communication, le cas échéant, prévus pour accompagner cette action, ainsi que les modalités de leur diffusion, lorsque la suspension ou le retrait est justifié par un des motifs mentionnés à l'article R. 5121-47.

« Art. R. 5121-166. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenue :

« 1° D'enregistrer tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, survenus dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a connaissance, que ces effets aient été signalés de façon spontanée ou sollicitée par des professionnels de santé ou des patients, ou observés lors d'une étude post-autorisation ;

« 2° De déclarer, par voie électronique, à la base de données européenne "Eudravigilance" :

« a) Tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a connaissance, sans délai et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information ;

« b) Tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a connaissance, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'information.

« L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu de notifier, à la base de données européenne "Eudravigilance" les effets indésirables des médicaments dont font état les publications médicales autres que celles faisant l'objet pour certaines substances actives d'une veille bibliographique par l'Agence européenne des médicaments en application de l'article 27 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

« Art. R. 5121-167. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 met 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, recueille les informations de suivi concernant ces notifications et envoie les éléments nouveaux à la base de données européenne "Eudragilance".

« Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 participe à la détection des doublons dans les notifications d'effets indésirables suspectés notamment en signalant à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et à l'Agence européenne des médicaments tout doublon qu'il aurait détecté.

« Art. R. 5121-168. - I. — Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu de transmettre par voie électronique à l'Agence européenne des médicaments un rapport périodique actualisé de sécurité contenant :

« 1° Toutes les informations relatives aux bénéfices et aux risques liés à ce médicament ou ce produit, y compris les résultats des études qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché ;

« 2° Une évaluation scientifique du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ou au produit effectuée sur la base de toutes les informations disponibles, y compris celles résultant de recherche biomédicales pour des indications et des populations non autorisées par l'autorisation de mise sur le marché ;

« 3° Toutes les informations concernant la vente, la prescription et la population exposée au médicament ou au produit.

« La fréquence de transmission du rapport mentionné au premier alinéa est déterminée dans l'autorisation de mise sur le marché. La date de transmission conforme à cette fréquence est calculée à partir de la date de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. L'Agence européenne des médicaments rend publique une liste des dates de référence pour l'Union européenne et des fréquences de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité.

« II. — Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché délivrée avant le 21 juillet 2012 qui n'est pas assortie d'une condition spécifique mentionnée dans cette autorisation fixant la fréquence de soumission du rapport périodique actualisé de sécurité est tenu de transmettre ce rapport au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou à l'Agence européenne des médicaments :

« 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 ;

« b) Pendant les deux premières années suivant la première mise sur le marché ;

« 3° Annuellement, pendant les deux années suivantes ;

« 4° Tous les trois ans pour les années suivantes.

« Ces dispositions s'appliquent également aux médicaments qui ne sont autorisés qu'en France et auxquels les dispositions du III ci-après ne s'appliquent pas.

« III. — Lorsque plusieurs médicaments ou plusieurs produits contiennent la même substance active ou la même combinaison de substances actives ou qu'ils sont autorisés dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne ou Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen, la fréquence et la date de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité peuvent être modifiées et harmonisées en vue de procéder à une évaluation unique. Cette fréquence harmonisée pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité est rendue publique par l'Agence européenne des médicaments. Le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé une demande de modification de son autorisation en conséquence. La modification des dates et de la fréquence de soumission de ces rapports prend effet six mois après la date de publication par l'Agence européenne des médicaments.

« Art. R. 5121-169. - Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut, par demande écrite et motivée, saisir le comité des médicaments à usage humain mentionné à l'article 56 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ou le groupe de coordination mentionné à l'article 27 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil pour demander la fixation de dates de référence pour l'Union européenne ou une modification de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité, pour des raisons de santé publique, afin d'éviter la duplication d'évaluations ou dans un but d'harmonisation internationale.

« Les modifications des dates de référence pour l'Union européenne et de la fréquence de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité sont rendues publiques par l'Agence européenne des médicaments et prennent effet six mois après la date de publication.

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernée soumet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé une demande de modification de son autorisation en ce sens.

« Art. R. 5121-170. - Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5121-168, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit autorisé ou enregistré, conformément à la procédure prévue au 1° des articles R. 5121-26 et R. 5121-28 et à l'article R. 5121-97 est tenu de transmettre un rapport périodique actualisé de sécurité :

« 1° Dans les conditions déterminées par l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ;

« 2° Sur demande du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

« a) Lorsque ce dernier a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ;

« b) Ou lorsqu'il n'existe pas de rapport périodique actualisé de sécurité pour une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

« Art. R. 5121-171. - En cas d'accord du groupe de coordination, à l'issue de la procédure d'évaluation unique des rapports périodiques actualisés de sécurité prévue à l'article 107 octies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil, recommandant la modification de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de ladite autorisation soumet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé une demande de modification de son autorisation en ce sens, selon le calendrier prévu par cette recommandation.

« Art. R. 5121-172. - Pour les médicaments mentionnés au 1° du I de l'article L. 5121-12 et pour les médicaments mentionnés au 2° du I du même article faisant l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, les obligations prévues à l'article R. 5121-161 et aux articles R. 5121-166 à R. 5121-170 s'exercent selon les modalités fixées par ledit protocole.

« Pour les médicaments mentionnés au 2° du I de l'article L. 5121-12 ne faisant pas l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, les modalités et le modèle type des rapports périodiques actualisés de sécurité mentionnés aux articles R. 5121-168 à R. 5121-170 sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Art. R. 5121-173. - Les déclarations et le rapport périodique actualisé de sécurité mentionné aux articles R. 5121-161, R. 5121-168 et R. 5121-170 sont établis selon les modalités et le modèle type fixés par la Commission européenne.

« Art. R. 5121-174. - Le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-6 est tenu de déclarer au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

« 1° Tout effet indésirable grave suspecté d'être dû aux allergènes qu'il a préparés et délivrés, dont il a connaissance, sans délai et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information ;

« 2° Tout effet indésirable non grave suspecté d'être dû aux allergènes qu'il a préparés et délivrés, dont il a connaissance, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'information.

« Le titulaire d'une autorisation prévue à l'article L. 4211-6 transmet au directeur général de l'Agence, annuellement et immédiatement sur demande, un rapport présentant la synthèse des informations relatives aux effets indésirables qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des produits qu'il utilise.

« Art. R. 5121-175. - Les établissements pharmaceutiques y compris ceux gérés par les établissements publics de santé mentionnés aux articles R. 5124-68 à R. 5124-73 pour leur activité de réalisation, de préparation hospitalière et de préparation magistrale sont soumis aux dispositions des articles R. 5121-162, R. 5121-163 à l'exclusion du 4°, R. 5121-164 à l'exclusion des 3° et 5° et R. 5121-165.

« Ils déclarent au centre régional de pharmacovigilance :

« 1° Tout effet indésirable grave suspecté d'être dû aux préparations hospitalières et magistrales qu'ils réalisent, dont ils ont connaissance, sans délai et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information ;

« 2° Tout effet indésirable non grave suspecté d'être dû aux préparations hospitalières et magistrales qu'ils réalisent, dont ils ont connaissance, et ce dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'information.

« Ils transmettent au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, annuellement et immédiatement sur demande un rapport présentant la synthèse des informations relatives aux effets indésirables qu'ils ont déclarés ou qui leur ont été signalés, et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ces préparations.

« Art. R. 5121-176. - Les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 5126-1 transmettent au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, immédiatement sur demande, un rapport présentant la synthèse des informations relatives aux effets indésirables qu'elles ont déclarés ou qui leur ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des préparations hospitalières et des préparations magistrales qu'elles réalisent ou qu'elles font effectuer en sous-traitance.

« Art. R. 5121-177. - Les modalités et le modèle type des déclarations et du rapport mentionnés aux articles R. 5121-174 à R. 5121-176 sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. » ;

3° La sous-section 3 est remplacée par les dispositions suivantes :

« Sous-section 3

« Surveillance des études de sécurité post-autorisation

« Art. R. 5121-178. - La présente sous-section s'applique aux études de sécurité post-autorisation ayant un caractère non interventionnel au sens de l'article R. 1121-2, qui donnent lieu à la collecte d'informations de sécurité auprès de patients ou de professionnels de santé.

« Ces études sont réalisées sous la responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, mentionnée à l'article L. 5121-8, qui en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

« Ces études peuvent également être réalisées, pour le compte de ce titulaire et sous sa responsabilité, par une autre entreprise ou un autre organisme.

« Les modalités de réalisation de ces études ne doivent en aucun cas promouvoir l'utilisation du médicament.

« Art. R. 5121-178-1. - Le présent article s'applique aux études de sécurité post-autorisation mentionnées à l'article R. 5121-178 qui sont réalisées soit à titre volontaire par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, soit à la demande des autorités nationales compétentes, soit pour respecter une obligation imposée en application des articles R. 5121-36-1 et R. 5121-37-3.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut exiger du titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8, qu'il lui soumette, ainsi qu'aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels l'étude est menée, le protocole et les rapports sur l'état d'avancement de l'étude.

« Le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 envoie le rapport final aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels l'étude a été réalisée dans un délai d'un an à compter de la fin de la collecte des données.

« Pendant la réalisation de l'étude, le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 supervise les données produites et examine leur incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

« Le titulaire transmet aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels le médicament a été autorisé et, le cas échéant, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament, conformément aux dispositions de l'article R. 5121-37-1.

« Art. R. 5121-178-2. - I. — Le présent article s'applique aux études post-autorisation mentionnées à l'article R. 5121-178 qui sont réalisées par le titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-8 pour respecter une obligation imposée en application des articles R. 5121-36-1 et R. 5121-37-3.

« II. — Avant la réalisation d'une étude, le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 soumet un projet de protocole au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance mentionné à l'article 56 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. Le projet de protocole est soumis au seul directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans le cas où la réalisation de l'étude est effectuée sur la demande de cette autorité exclusivement en France.

« Le comité précité ou le directeur général de l'agence fait part dans un délai de soixante jours à compter de la soumission du projet de protocole et par lettre écrite au titulaire, de sa décision, selon le cas :

« 1° D'approuver le projet de protocole ;

« 2° De rejeter le protocole de manière circonstanciée et motivée par l'un des motifs ou les motifs suivants :

« a) La conduite de l'étude promeut l'usage du médicament ;

« b) La méthodologie de l'étude ne permet pas d'atteindre les objectifs qu'elle poursuit ;

« 3° De requalifier l'étude comme recherche biomédicale.

« L'étude ne peut débuter qu'à compter de l'approbation écrite du comité précité ou lorsque l'étude est exclusivement réalisée en France, de l'approbation du directeur général de l'agence.

« Lorsque le protocole a été approuvé par le comité précité conformément au 1°, le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 transmet ce protocole ainsi que la décision d'approbation aux autorités compétentes des Etats membres dans lesquels l'étude sera réalisée.

« III. — Au cours de l'étude, le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 soumet, pour approbation, toute modification substantielle du protocole, au comité précité ou, lorsque l'étude est réalisée exclusivement en France, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, avant sa mise en œuvre.

« Après l'évaluation de ces modifications, le comité ou le directeur général de l'agence informe le titulaire de son approbation ou de son objection.

« Lorsque la décision est issue du comité, le titulaire la communique aux Etats membres dans lesquels l'étude est réalisée.

« IV. — A l'issue de l'étude, le titulaire de l'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 soumet un rapport final accompagné d'un résumé des résultats de l'étude par voie électronique, au comité précité, ou, le cas échéant, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans un délai d'un an à compter de la fin de la collecte des données, sauf si une dérogation lui a été octroyée. » ;

4° La sous-section 4 est ainsi modifiée :

a) L'intitulé de la sous-section est remplacé par l'intitulé suivant : « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » ;

b) A l'article R. 5121-179, la référence à l'article R. 5121-154 est remplacée par la référence à l'article R. 5121-153 ;

c) L'article R. 5121-180 est abrogé.

## **Article 6**

Après l'article R. 5313-2 du code de la santé publique, il est inséré un article R. 5313-2-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5313-2-1. - Les inspections menées au présent titre sont réalisées conformément à la réglementation en vigueur et aux bonnes pratiques dont les principes sont définis aux articles L. 5121-5 et R. 5121-179. »

## **Article 7**

Au deuxième alinéa de l'article R. 5313-3 du code de la santé publique, les mots : « communique immédiatement » sont remplacés par les mots : « envoie par voie

électronique » et après les mots : « Etat membre », sont ajoutés les mots : « ou à l'Agence européenne des médicaments ».

## Article 8

I. — Pour les médicaments ou les produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché avant le 21 juillet 2012 ou pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite avant le 21 juillet 2012, l'obligation de gérer et de mettre à disposition, sur demande, un dossier permanent du système de pharmacovigilance, prévue à l'article R. 5121-162, doit être satisfaite au moment du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché lorsque celui-ci est demandé à partir du 21 juillet 2012 et, en tout état de cause, au plus tard le 21 juillet 2015.

Toutefois, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut demander à tout moment au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui fournir une copie du dossier permanent du système de pharmacovigilance.

II. — Par dérogation au premier alinéa de l'article R. 5121-45 du code de la santé publique, la demande de renouvellement des autorisations de mise sur le marché dont la validité expire avant le 21 juillet 2013 doit être adressée au plus tard six mois avant la date d'expiration de l'autorisation.

III. — Les dispositions de l'antépénultième alinéa de l'article R. 5121-149 du code de la santé publique, relatives aux médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, sont applicables dans un délai d'un an à compter de la publication par la Commission européenne du symbole et de la phrase explicative accompagnant la mention propre à ces médicaments.

IV. — La première transmission à la Commission européenne des résultats de l'évaluation périodique du système de pharmacovigilance mis en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, mentionnés au premier alinéa de l'article R. 5121-154 du code de la santé publique, a lieu le 21 septembre 2013 au plus tard.

V. — Les dispositions prévues au 2° de l'article R. 5121-156 du code de la santé publique entrent en vigueur dans un délai de six mois à compter de l'annonce par l'Agence européenne du médicament de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités de la base de données européenne "Eudravigilance".

Jusqu'à l'expiration de ce délai, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150, est tenu de déclarer :

1° Tout effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit, survenu en France, ayant été porté à sa connaissance, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et ce, dans les quinze jours suivant la réception de l'information ;

2° Tout effet indésirable grave suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit, survenu dans un pays tiers, ayant été porté à sa connaissance, à la base de données « Eudravigilance », et ce, dans les quinze jours suivant la réception de l'information.

Toutefois les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit

mentionné à l'article R. 5121-150, qui déclarent pendant la période transitoire définie au V ces informations à la base « Eudravigilance », ne sont pas tenus aux obligations de déclaration à l'agence mentionnées aux 1° et 2°.

VI. — Les dispositions de l'article R. 5121-156 entrent en vigueur à compter de l'annonce par l'Agence européenne du médicament de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités de la base de données européennes « Eudravigilance ».

Jusqu'à cette annonce, les dispositions de l'article R. 5121-157 du code de la santé publique, dans leur rédaction antérieure au présent décret demeurent en vigueur.

VII. — Les dispositions des quatre premiers alinéas du I de l'article R. 5121-168 du code de la santé publique entrent en vigueur dans un délai d'un an à compter de l'annonce par l'Agence européenne du médicament de la mise en œuvre effective des nouvelles fonctionnalités du répertoire des rapports périodiques actualisés de sécurité.

Jusqu'à l'expiration de ce délai, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 est tenu de transmettre le rapport périodique actualisé de sécurité au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

VIII. — Les dispositions prévues au II de l'article R. 5121-168 du code de la santé publique s'appliquent aux médicaments pour lesquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite avant le 21 juillet 2012 et dont l'autorisation de mise sur le marché n'est pas assortie d'une condition spécifique fixant la fréquence de soumission du rapport périodique actualisé.

## **Article 9**

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 8 novembre 2012.

Jean-Marc Ayrault

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales  
et de la santé,  
Marisol Touraine