

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

#### Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques

NOR : ETSP1222913D

**Publics concernés :** entreprises pharmaceutiques, prescripteurs, pharmaciens, la Haute Autorité de santé, l'Institut national du cancer, les centres de référence et de compétence en charge des maladies rares, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, les associations de patients agréées.

**Objet :** conditions d'élaboration par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

**Entrée en vigueur :** le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

**Notice :** l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation pour une période maximale de trois ans, autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans une indication différente ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée. Le présent décret précise les conditions d'élaboration de ces recommandations et définit leur régime.

**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>). Le décret est pris pour l'application de l'article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le Premier ministre,

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

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-12-1 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Au chapitre I<sup>er</sup> du titre II du livre I<sup>er</sup> de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré une section 7 bis intitulée : « Recommandation temporaire d'utilisation » ainsi rédigée :

« Section 7 bis

#### « Recommandation temporaire d'utilisation

« Art. R. 5121-76-1. – La recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 mentionne notamment, pour chaque spécialité concernée :

« 1° L'indication ;

« 2° La posologie et le mode d'administration ;

« 3° Les effets indésirables ;

« 4° Le classement de la spécialité dans les catégories mentionnées à l'article R. 5121-36, s'il diffère de celui indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

« Elle comporte en outre la mention de sa durée de validité. Elle est assortie d'un argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui permette de présumer qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

« Une recommandation temporaire d'utilisation peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique mentionné à l'article L. 5121-1, et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire.

« L'existence d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative mentionnée au 2° du I de l'article L. 5121-12 dans la même indication ne fait pas obstacle à l'établissement d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« La recommandation temporaire d'utilisation prévoit notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données. Lorsque l'utilisation de la spécialité concerne le traitement d'une maladie rare pour laquelle existe un centre de référence, la recommandation peut autoriser le laboratoire à lui confier en tout ou partie le suivi des patients.

« *Art. R. 5121-76-2.* – Une convention précise en tant que de besoin les modalités de suivi des patients et de recueil des informations prévues au dernier alinéa de l'article R. 5121-76-1. Elle indique le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de suivi mis en place et, notamment, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet par le titulaire.

« La convention peut comporter l'engagement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de déposer une demande de modification de cette autorisation dans un délai déterminé par l'agence.

« Cette convention est conforme à un modèle-type fixé par décision du directeur général de l'agence.

« *Art. R. 5121-76-3.* – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Institut national du cancer, les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ainsi que les associations de patients agréées au titre de l'article L. 1114-1 peuvent signaler au directeur général de l'agence toute prescription d'une spécialité non conforme à son autorisation de mise sur le marché dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« *Art. R. 5121-76-4.* – Lorsqu'elle envisage d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, de lui transmettre, dans un délai de trois mois à partir de la réception de la demande, toutes les informations dont il dispose relatives à cette indication ou à ces conditions d'utilisation et notamment :

« 1° Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation ;

« 2° Le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;

« 3° Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;

« 4° Un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité ;

« 5° Lorsque l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée sont autorisées dans un autre Etat, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents ;

« 6° Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat ;

« 7° Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat.

« *Art. R. 5121-76-5.* – Outre les informations mentionnées à l'article R. 5121-76-4, l'agence sollicite simultanément dans le même délai de trois mois :

« 1° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent une maladie rare, l'avis du centre de référence compétent, lorsqu'il existe ;

« 2° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent le traitement d'un cancer, l'avis de l'Institut national du cancer.

« Ces avis portent notamment sur le besoin d'une évaluation par l'agence de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation envisagées au regard des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique existantes. Ils mentionnent en outre les données françaises et internationales disponibles qui permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'utilisation concernée. S'agissant des maladies rares, l'avis indique, le cas échéant, les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie.

« *Art. R. 5121-76-6.* – Sur la base des informations mentionnées aux articles R. 5121-76-4 et R. 5121-76-5 ainsi que des connaissances scientifiques disponibles et notamment, s'agissant de la prise en charge d'une maladie rare, du protocole national de diagnostic et de soins élaboré par la Haute Autorité de santé lorsqu'il existe, l'agence procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Si cette évaluation permet de présumer que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets indésirables encourus est favorable, elle élabore un projet de

recommandation temporaire d'utilisation qui comporte en annexe un protocole de suivi des patients élaboré à partir du projet mentionné au 4<sup>o</sup> de l'article R. 5121-76-4, ainsi que, en tant que de besoin, un projet de convention qui en précise les modalités.

« L'agence adresse, par lettre recommandée avec demande d'acté de réception, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, le projet de recommandation temporaire d'utilisation accompagné du projet de convention.

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation retourne à l'agence la convention signée, dans le mois qui suit la réception de ces documents. A la demande du titulaire ou de l'exploitant, ce délai peut être prolongé d'un mois. A l'expiration de ce délai, le directeur général de l'agence signe la recommandation ainsi que, en tant que de besoin, la convention.

« *Art. R. 5121-76-7.* – Le coût du suivi des patients traités est à la charge du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou de l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire. Le titulaire ou l'entreprise organise la collecte des données par les prescripteurs mentionnés à l'article L. 5121-12-1.

« Lorsque la recommandation temporaire d'utilisation concerne plusieurs spécialités, le coût du suivi est réparti entre les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités concernées ou les entreprises qui en assurent l'exploitation et qui ont été mandatées à cet effet par les titulaires au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français de chacune de ces spécialités l'année civile antérieure.

« *Art. R. 5121-76-8.* – En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'agence estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

« Sauf en cas d'urgence, la modification, la suspension ou le retrait de la recommandation ne peut intervenir qu'à l'expiration d'un délai d'un mois après réception, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée ou l'entreprise en assurant l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, d'un courrier recommandé avec accusé de réception, l'informant de l'intention de l'agence de procéder à cette modification, à cette suspension ou à ce retrait.

« La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1<sup>o</sup> du I de l'article L. 5121-12 pour une ou plusieurs indications ou conditions d'utilisation prévues par une recommandation temporaire d'utilisation met immédiatement fin, pour ces indications et conditions, à la recommandation.

« *Art. R. 5121-76-9.* – La recommandation temporaire d'utilisation initiale et chacune de ses mises à jour sont notifiées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire. L'agence transmet également chaque recommandation temporaire d'utilisation et ses mises à jour aux ordres professionnels des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes, ainsi que, le cas échéant, à ceux des autres professionnels de santé concernés.

« Les recommandations et les projets de recommandation font l'objet d'une publication sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe sans délai les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi que la Haute Autorité de santé de toute décision renouvelant modifiant ou mettant fin à une recommandation temporaire d'utilisation. »

**Art. 2.** – Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'Etat auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 9 mai 2012.

FRANÇOIS FILLON

Par le Premier ministre :

*Le ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,*

XAVIER BERTRAND

*La secrétaire d'Etat  
auprès du ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,  
chargée de la santé,*

NORA BERRA