

Eric de Branche  
☎ : 01.45.03.88.88

Destinataires prioritaires :

Affaires économiques  
Affaires fiscales  
Affaires juridiques  
Affaires médicales  
Affaires pharmaceutiques  
Affaires publiques  
Communication  
Direction générale  
Documentation  
Marketing / Commercial  
Pharmacovigilance  
Production

Toutes les circulaires sont disponibles sur notre  
Extranet :  
[www.extranet.leem.org](http://www.extranet.leem.org)

E-mail de la direction :  
[dcre@leem.org](mailto:dcre@leem.org)

## Questions/Réponses sur la loi relative à la sécurité sanitaire du médicament

*54 questions pour bien comprendre la loi du 29 décembre 2011 !*

En janvier, le Leem, dans sa circulaire 12-0059, vous avait présenté les principales dispositions de la loi 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011 et ses impacts pour les entreprises.

Pour compléter cette information, le Leem a conçu un document pédagogique dans lequel vous pourrez trouver des réponses « simples » sur les principaux éléments de la circulaire 12-0059 :

- Visite collective obligatoire à l'hôpital ... avant la ville ?
- Transparence accrue des avantages consentis par l'industrie
- Transparence des liens des experts sanitaires
- Une ANSM plus puissante que l'AFSSAPS
- Mise sur le marché : les nouvelles prérogatives de l'ANSM
- Durcissement de la prescription hors AMM
- Renforcement des conditions d'octroi des ATU
- Médicaments génériques et prescriptions en DC
- Nouvelles contraintes en matière de publicité

- Evolution prochaine de la pharmacovigilance
- La liberté des prix à l'exportation

Pour chaque point étudié dans ce document, nous vous proposons les éléments suivants :

- Liste de questions/réponses
- Interprétations/interrogations
- Textes officiels attendus
- A retenir

Le Q&A sur la loi de réforme du médicament est disponible ci-après.

# Questions/Réponses sur la loi relative à la sécurité sanitaire du médicament

*Mis à jour au 22 mars 2012*

Grippe H1N1 en 2009-2010, crise du Mediator en 2010-2011 ... La loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire est intervenue dans un climat de défiance à l'égard des entreprises du médicament, mais aussi de suspicion croissante sur l'indépendance des autorités publiques. D'où un certain nombre d'attaques violentes dans les médias, lors des Assises du médicament et du débat public. N'a-t-on pas entendu parler d'une suppression pure et simple de la visite médicale ? Les 48 articles de la loi ne nous mènent pas à de telles extrémités mais auront à n'en pas douter un impact considérable sur nos entreprises et nos métiers. Vous retrouverez dans ce questions/réponses les principaux éléments de la circulaire Leem consacrée à la loi\*), qui, dans l'attente des décrets d'application, vous donneront une première idée de la réforme en germe.

*\* Circulaire 12-0059 – « Loi °2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé publiée au Journal Officiel du 30 décembre 2011 » - disponible sur l'Extranet du Leem.*

## Visite collective obligatoire à l'hôpital... avant la ville ?

### Quel est le principe de la visite collective et pour quels produits devient-elle obligatoire ?

Le tête-à-tête du visiteur médical avec un professionnel de santé dans les établissements publics et privés, c'est fini ! Le principe de visite collective rendant obligatoire la présence d'au moins deux professionnels à l'entretien. Sont concernés tous les produits à finalité sanitaire – mais aussi cosmétique – destinés à l'homme, dont les médicaments évidemment, mais à l'exclusion des médicaments réservés à l'usage hospitalier, aux médicaments à prescription hospitalière initiale ou non, et des dispositifs médicaux.

### Quels professionnels de santé cette nouvelle forme de visite concerne-t-elle ?

La liste des « professionnels de santé » donnée par le Code de la santé publique est exhaustive : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, professions de la pharmacie, auxiliaires médicaux, aides-soignants, auxiliaires de puériculture, ambulanciers, et professionnels paramédicaux, tels les infirmiers, kinés, pédicures-podologues, psychomotriciens, ergothérapeutes, orthoptistes, ou encore les techniciens de laboratoire médical, audioprothésistes, opticiens, diététiciens... Ils sont donc tous concernés, qu'ils exercent en établissement de santé ou médico-social, du public comme du privé.

### Au sein des entreprises, les VM sont-ils les seuls concernés par ces nouvelles règles du jeu ?

Il n'y a pas de notion de métiers dans la loi : les visiteurs médicaux sont bien sûr concernés, mais aussi, potentiellement, toutes les personnes de l'entreprise qui assurent une activité de promotion d'un produit.

### Proactivité = promotion ?

« L'information par démarchage ou la prospection » visée par la loi correspond à la définition de la publicité et concerne donc toute activité de promotion, c'est-à-dire potentiellement toute démarche proactive à visée de promotion d'un produit de la part d'un laboratoire et d'un de ses représentants. A l'exclusion de l'activité d'étude clinique.

### Faudra-t-il signer une convention spécifique par établissement ?

200 entreprises potentiellement concernées, face à 2 800 établissements de santé accrédités, égale 560 000 conventions à signer Sur la base d'un modèle qui sera fixé par arrêté, chaque entreprise devra signer une convention fixant les conditions de la visite collective avec chacun des établissements de santé...

### Quand les nouvelles règles du jeu entrent-elles en vigueur ?

Dès publication de l'arrêté ministériel qui définira le contenu des conventions. A noter cependant que certains établissements de santé ont pris les devants en s'inspirant du guide aux établissements de santé en matière de visite médicale, publié par la HAS en septembre 2011.

### Existe-t-il un risque d'extension en ville ?

Une évaluation de la HAS est prévue d'ici le 1<sup>er</sup> janvier 2013 : avec, en jeu, la pérennisation ou non du dispositif à l'hôpital mais aussi son éventuelle extension en ville. La HAS espère par ailleurs que cette expérimentation permettra de dégager de nouveaux indicateurs pour la certification de la VM.

### Allons-nous vers des objectifs promotionnels opposables ?

La loi donne au CEPS une base légale pour fixer des objectifs annuels chiffrés d'évolution des pratiques commerciales et promotionnelles pour certaines classes thérapeutiques ou produits. Cependant, ces objectifs devront être fixés de manière non discriminatoire et respecter le droit de la concurrence. Leur non-respect sera passible d'une pénalité financière à définir.

#### Interprétations/interrogations

- Un certain flou existe encore sur le contenu des conventions et leur niveau de détail, d'où la proposition par la profession aux autorités d'une convention type comme base de discussion. Impossible, dès lors, d'évaluer l'ampleur des négociations nécessaires.
- Se pose la question de la forme que prendra ce nouveau type de visite, ainsi que la question de sa compatibilité avec les contraintes des professionnels de santé.

#### Textes officiels attendus

- Arrêté qui définira les modalités des conventions. La question : décrira-t-il simplement la méthode et les acteurs concernés, ce qui impliquera d'amples négociations avec les établissements, ou bien ira-t-il jusqu'au détail du contenu ? C'est cet arrêté qui donnera le top départ pour l'application de la visite collective.
- Décret en Conseil d'Etat définissant les modalités de calcul des pénalités financières que pourra prononcer le CEPS en cas de non-respect des objectifs annuels de promotion.

#### A retenir

- L'interdiction de tête-à-tête entre tout salarié ou représentant de laboratoire et un professionnel de santé hospitalier quel qu'il soit, dès lors qu'il s'agit d'une démarche proactive. Sauf pour des études cliniques.
- L'obligation de formaliser cette visite collective dans une convention avec chaque établissement.
- La possible extension en ville après l'évaluation de la HAS, mais également la pérennisation de la visite collective à l'hôpital.
- La possibilité pour le CEPS de fixer des objectifs opposables.

# Transparence accrue des avantages consentis par l'industrie

## Quelles contraintes nouvelles crée la loi du 29 décembre 2011 ?

Avant, les entreprises du médicament devaient déjà déclarer à la HAS leurs dons aux associations de patients, et aux ARS leurs dons en faveur de la recherche et de la formation. Par ailleurs, les avantages en nature ou en espèces aux professionnels de santé étaient interdits, sauf conventions relatives à des activités de recherche ou d'évaluation scientifique ou conventions d'hospitalité liées à des manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique sous réserve de leur déclaration préalable par les entreprises aux instances ordinaires concernées.

Pour leur part, les experts participant à des commissions consultatives devaient faire des déclarations d'intérêts publiées sur les sites des agences sanitaires, et déclarer leurs liens quand ils s'exprimaient en public ou par écrit. Désormais, les laboratoires devront rendre publiques toutes les conventions (ensemble des accords avec contrepartie) passées avec un certain nombre d'acteurs (voir ci-dessous). De plus, au-delà d'un certain seuil qui reste à définir, le montant des avantages en nature ou en espèces concédés à ces acteurs devront également faire l'objet d'une déclaration publique. Les modalités pratiques de cette publication ne sont pas encore actées et seront fixées par un décret à venir.

## Quels sont les acteurs concernés par l'obligation de publication des conventions et des avantages ?

Sont concernées les conventions signées avec les professionnels de santé, les étudiants se destinant à ces professions, les associations de professionnels de santé et d'étudiants, les associations d'usagers du système de santé, les établissements de santé, les fondations, sociétés savantes et organismes de conseil, la presse et les éditeurs/services de communication au public en ligne, les éditeurs de logiciels (prescription, délivrance), les structures de formation initiale des professionnels de santé.

Toutes les entreprises produisant ou commercialisant des « produits à finalité sanitaire » relevant de la future ANSM (ex-Afssaps), ainsi que des produits à finalité cosmétique, devront respecter cette obligation de publication. Attention, les entreprises « assurant des prestations associées à ces produits » y sont également soumises.

## Dans quelles conditions les dons et avantages sont-ils interdits aux étudiants et associations de professionnels de santé ?

Il s'agit d'une autre nouveauté de la loi sur les avantages consentis par les laboratoires. Les étudiants en santé sont désormais soumis à la même interdiction de recevoir des dons, subventions, avantages en espèce ou en nature, que les professionnels. Mais ils bénéficient des mêmes dérogations : possibilité tout de même de signer des conventions d'activités de recherche et d'évaluation, et des conventions d'hospitalité (sous réserve de l'habituelle déclaration à l'Ordre professionnel du département où siège l'université).

De plus, les associations représentant des professionnels de santé sont soumises à la même interdiction. A noter que, en l'état du texte, ces associations ne bénéficient, elles, d'aucune dérogation (conventions de recherche ou d'hospitalité). Mais le Leem a obtenu de la DGS un courrier précisant qu'elles auront en fait les mêmes dérogations que les professionnels de santé. Il s'agirait donc d'un oubli, et il y aura une « tolérance administrative » sur ce point en attendant une correction du texte.

## Cette interdiction des avantages concerne-t-elle la FMC ?

A priori, non. La rédaction finale de l'article du code de la santé concerné (le L.4113-6) spécifie toujours que cet article ne saurait interdire le financement de la formation médicale continue. Cela étant, tout est question d'interprétation (restrictive ou extensive) de la mesure. Un doute subsiste donc. Cependant, la précision obtenue par le Leem auprès de la DGS (voir question précédente) laisse entendre que la FMC, comme les professionnels de santé, pourra bénéficier – par dérogation – d'avantages sous réserve de conventions, toujours dans le même cadre : conventions restant liées à une activité de recherche et d'évaluation scientifique, ou conventions d'hospitalité (d' « un niveau raisonnable ») liées à des manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique.

## A partir de quand une entreprise pourra-t-elle être sanctionnée pour non-application de ces dispositions ?

En pratique, la loi mentionne le 1<sup>er</sup> août 2012, sous réserve de publication du décret d'application et de mise en place du dispositif de publication qui sera défini par ce décret. Cette publication concernera les conventions et avantages consentis à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2012... mais le type d'informations à collecter n'est pas encore connu (il le sera dans le décret).

Les sanctions pour non-respect délibéré de cette obligation iront d'une amende de 45 000 euros pour l'entreprise, jusqu'à diverses peines pour les personnes physiques concernées qui y travaillent (publication de condamnation, interdiction des droits civiques, interdiction d'exercer une fonction...).

### Décrets nécessaires

Un décret d'application doit fixer le montant au-delà duquel la publication des avantages est obligatoire. Il définira aussi le contenu et les modalités de la publication de ces avantages ainsi que des conventions (nature des informations, modalités de publication, actualisation...).

### Interprétations/interrogations en suspens

- Les modalités de publication et la nature exacte de la publication restent donc inconnues (dans l'attente du décret d'application), notamment son niveau de détail. Quel sera en particulier le détail des informations financières données ? Comment définit-on les « avantages » qui devront être publiés ? Où sera effectuée cette publication ?
- La publication de ces liens et avantages ne saurait se faire au détriment du respect des données à caractère personnel prévu par le droit européen, notamment en ce qui concerne l'ingérence dans la vie privée que constitue toute publication en ligne. La CNIL sera saisie pour avis sur le projet de décret.
- Un doute subsiste sur le champ et la définition des « entreprises assurant des prestations associées aux produits » concernés par cette obligation de publication. Il en est de même, du côté des interlocuteurs des laboratoires : quelle sera la définition officielle des « associations de professionnels de santé, d'usagers du système de santé » ? Ou des structures « intervenant » dans le secteur des produits de santé ? Ces points devraient, pour des raisons de sécurité juridique, faire l'objet de précisions dans le décret ou dans une circulaire d'interprétation.

### A retenir

- L'existence de toutes les conventions passées par les entreprises intervenant dans le champ des produits à visée sanitaire ou cosmétique doit être rendue publique (avec un nombre d'acteurs exhaustif : presse, sociétés savantes, éditeurs de logiciels, etc.). Les avantages en nature ou en espèces consentis à ces mêmes acteurs doivent aussi être publiés. Il en est de même des conventions avec les professionnels de santé (activité de recherche/évaluation ; hospitalité).
- Les dons et avantages sont désormais interdits aux étudiants en santé et à leurs associations dans les mêmes conditions que les professionnels de santé.
- Les dons et avantages sont désormais interdits aux associations représentant des professionnels de santé dans les mêmes conditions que les professionnels de santé compte tenu de la lettre de la DGS.

## Transparence des liens des experts sanitaires

### Quelle rigueur supplémentaire dans la déclaration des liens d'intérêt des experts ?

Lors d'une prise de fonction, cette déclaration d'intérêt est obligatoire pour l'ensemble des experts intervenant dans des structures officielles publiques ou en conseil de ces structures (voir liste exhaustive dans la circulaire 12-0059 du Leem). Elle concerne les 5 années précédentes.

Cette déclaration est publiée. Chaque expert doit la tenir à jour en permanence de sa propre initiative.

A noter : lors d'intervention publique ou dans la presse, les liens avec des entreprises intervenant dans le champ de compétences de ces structures officielles, doivent être mentionnés.

### Dans quels cas les avantages en espèce ou en nature sont-ils interdits pour les experts sanitaires ?

Cette interdiction concerne toutes les entreprises assurant ou commercialisant des prestations ou produits pris en charge par la Sécurité sociale.

### Quel risque prend un expert en étant en quelque sorte « juge et partie » ?

Une personne prenant part à des travaux ou délibérations liés à une affaire où elle a des intérêts directs ou indirects, est passible de 75 000 euros d'amende et de 5 ans de prison.

### Quels risques prennent les Agences en cas de non-respect de ces dispositions ?

Les délibérations ou décisions des Agences prises en violation des dispositions relatives aux déclarations d'intérêt et à l'impartialité peuvent être annulées par le Conseil d'Etat.

### Aurez-vous votre mot à dire sur le contenu des débats pouvant être mis en ligne ?

Les débats des commissions, conseils et instances collégiales d'expertise sont enregistrés et peuvent être mis en ligne. La possibilité d'une publication partielle n'est pas prévue. En revanche, les laboratoires auront une possibilité de recours individuel en cas d'atteinte au secret industriel et commercial ou de suspicion de partialité.

#### Textes officiels nécessaires

- Décret en Conseil d'Etat fixant le modèle de la déclaration des liens d'intérêt.
- Charte d'expertise sanitaire, qui sera également approuvée par décret.

## Une ANSM plus puissante que l'AFSSAPS

### A nouvelle agence, nouvelles missions ?

Mission numéro un de la toute nouvelle Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (ANSM) : l'évaluation du rapport bénéfice-risque des produits à visée sanitaire ou cosmétique. Elle devient permanente tout au long de la vie d'un produit avec l'exigence accrue d'études post-AMM (voir fiche suivante). L'Agence pourra exiger des études contre comparateurs actifs et pas seulement contre placebo.

Les nouveautés : l'Agence appuiera officiellement le ministère de la Santé pour ses plans de santé publique. La collecte de données de sécurité et d'efficacité des produits de santé, la réalisation ou la coordination d'études de suivi de patients, l'information des professionnels de santé (suite à un retrait par exemple), feront explicitement partie de ses missions.

### Quand l'ANSM aura-t-elle le pouvoir d'interdire la délivrance ?

Dès que l'une des conditions fixées lors de l'octroi d'une AMM n'est pas respectée par l'entreprise, l'Agence a la possibilité de la suspendre, la retirer ou la modifier (par exemple en cas de non-respect des règles de pharmacovigilance ou de non-réalisation des études post-AMM prévues).

L'ANSM pourra aussi interdire la prescription et la délivrance de tout médicament (ou de certains lots).

### Que pourra-t-on garder de confidentiel vis-à-vis de l'Agence ?

Rien... Il en est d'ailleurs de même pour les médecins. Si elle le demande, l'Agence aura accès à toutes données qui lui sont nécessaires sans que l'on puisse lui opposer le secret médical, professionnel, industriel ou commercial. La contrepartie : une confidentialité totale.

### Avec quelles sanctions à la clé ?

Par un décret qui reste à paraître, l'ANSM aura le pouvoir de prononcer des amendes administratives allant jusqu'à 10 % du chiffre d'affaires dans la limite de un million d'euros (plus d'éventuelles astreintes journalières jusqu'à 2 500 euros quotidiens).

## A quels cas s'appliquent ces amendes administratives ?

Dix des quatorze motifs prévus concernent les entreprises du médicament, dont le non-respect de l'obligation d'un système de pharmacovigilance, le non-signalement d'un effet indésirable, la non-transmission d'études utiles au dossier d'AMM ou d'études post-AMM, l'ignorance d'une interdiction de publicité pour un médicament sous ATU.

## Qui paiera la diffusion d'information ?

Pour tout retrait/modification d'AMM comme pour toute interdiction de délivrance, la diffusion de l'information « par tous les moyens permettant une large diffusion auprès du public, des professionnels de santé et des établissements de santé », sera à la charge de l'entreprise. Dans le cas où c'est au contraire l'Agence qui a refusé de prendre une telle décision, c'est elle qui en financera l'information.

### Décrets nécessaires

- Décret en Conseil d'Etat sur les conditions dans lesquelles l'ANSM interdira la prescription/la délivrance d'un médicament.
- Décret d'application sur le pouvoir de sanctions financières de l'agence (au plus tard le 1<sup>er</sup> août 2012).
- Décret de nomination pour 3 ans (renouvelable une fois) du directeur général de l'ANSM.
- Décret relatif à la publication des comptes-rendus de commissions, comités et instances collégiales d'expertise : détails et explication des votes, y compris opinions minoritaires (à l'exception des informations relevant du secret médical ou de la confidentialité industrielle et commerciale). Publication au plus tard le 1<sup>er</sup> août 2012.

### A retenir

- L'évaluation du bénéfice-risque est constante et renforcée.
- De nouvelles missions officielles de conseil des autorités, de collecte et de diffusion d'information, le cas échéant aux frais des entreprises. La possibilité d'interdire la prescription ou la délivrance.
- La suppression des secrets médical, industriel ou commercial vis-à-vis de l'ANSM.
- Des pouvoirs accrus en matière de contrôle, suspension, retrait..., d'AMM (voir fiche suivante).

## Mise sur le marché : les nouvelles prérogatives de l'ANSM

### Dans quels cas l'ANSM pourra-t-elle demander des études post-AMM ?

L'Agence aura ici une très grande latitude. De futures études pourront être prévues dès l'octroi de l'AMM (condition sine qua non à sa délivrance) et durant toute la vie du produit (en raison de craintes liées à la sécurité du produit, d'une meilleure compréhension de la maladie qui remet en cause son efficacité...).

A noter que la non-réalisation de ces études pourra justifier le retrait de l'AMM (comme le non-respect par le titulaire de toute condition fixée lors de l'octroi d'AMM).

### Comment est justifiée la limitation à 5 ans d'un renouvellement d'AMM ?

La limitation à 5 ans d'un renouvellement d'AMM devait être justifiée par des raisons de pharmacovigilance. Désormais, l'Agence n'a plus à motiver l'absence de renouvellement définitif de l'AMM et sa limitation à 5 ans.

### En quoi la transparence des études cliniques est-elle renforcée ?

Tous les essais menés avant l'octroi d'une AMM doivent désormais être inscrits dans la base de données des recherches biomédicales.

Important : les études seront menées en comparaison avec les traitements de référence disponibles.

### Quand l'entreprise doit-elle payer la diffusion publique d'une décision liée à l'AMM ?

En cas de retrait, suspension, modification ou refus d'AMM, c'est le titulaire de l'AMM qui paiera la diffusion de la décision « par tous les moyens permettant une large diffusion auprès du public et des établissements de santé ». Si c'est l'ANSM qui refuse de prendre la décision de retirer, de suspendre ou de modifier une AMM, c'est elle qui devra payer.

### Bénéfice-risque : quelles informations un laboratoire peut-il garder pour lui ?

Aucune ! Il doit communiquer à l'ANSM toute donnée de nature à influencer l'évaluation du bénéfice-risque. De son côté, l'Agence pourra exiger de l'entreprise de lui transmettre toute information démontrant un bénéfice-risque favorable.

Toute décision prise dans un autre pays devra même être immédiatement signalée par l'entreprise à l'ANSM : arrêt de commercialisation décidé par l'entreprise, interdiction ou restriction décidée par une autorité sanitaire liée à un produit toujours vendu dans l'Hexagone. A noter que l'ANSM aura aussi le pouvoir d'interdire toute exportation d'un médicament dont l'AMM n'aura pas été renouvelée en France.

### En quoi le remboursement des médicaments sera-t-il plus compliqué ?

Pour toute demande déposée à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2012, le remboursement est subordonné à des essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques existantes, ce qui constitue une nouveauté importante et, potentiellement, un durcissement des conditions de prise en charge. L'objectif avoué des autorités est de pouvoir empêcher le remboursement d'un produit dont il n'aura pas pu éviter l'autorisation de mise sur le marché (Xavier Bertrand lors du débat parlementaire).

A noter que le médicament générique n'est pas concerné par cette mesure.

### Quelle contrainte nouvelle pour l'entreprise en cas d'arrêt de commercialisation ?

Si la décision concerne un médicament traitant une pathologie grave et sans alternative thérapeutique, l'entreprise doit prévenir l'ANSM au moins un an avant la date envisagée (contre six mois auparavant). Pour les pathologies « ordinaires » et lorsqu'il existe des alternatives, le délai reste de deux mois.

### Et en cas de ruptures d'approvisionnement ?

Le laboratoire devra désormais motiver l'information qu'elle donne à l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture de stock ou d'approvisionnement.

#### Décrets nécessaires

- Un décret doit définir les conditions dans lesquelles l'ANSM pourra exiger des études post-AMM.
- Un décret fixera les conditions de réalisation des études cliniques exigées pour le remboursement Sécu.

#### Interprétations/interrogations en suspens

- Le fait que l'ANSM n'ait pas à motiver l'absence de renouvellement définitif d'une AMM (renouvellement limité à 5 ans) est en contradiction avec le code communautaire des médicaments.
- Que recouvrent « tous les moyens permettant une large diffusion auprès du public » qui pourront être utilisés pour faire connaître les retraits, suspensions, modifications et refus d'AMM ?
- L'évolution de la législation européenne pourra avoir un impact sur l'exigence nouvelle d'essais cliniques pour qu'un produit soit pris en charge par l'Assurance maladie.

#### A retenir

- L'ANSM doit avoir connaissance de toute information liée au bénéfice-risque (même concernant l'étranger).
- Des études post-AMM peuvent être demandées à tout moment sous certaines conditions à définir.
- Les études sont menées contre traitement de référence disponible.
- De son côté, le remboursement est subordonné à des études contre stratégies thérapeutiques existantes.
- La limitation du renouvellement d'AMM à 5 ans n'a plus à être justifiée pharmacologiquement.

## Durcissement de la prescription hors AMM

### Quelles sont les deux conditions permettant la prescription hors AMM par le médecin ?

- En cas de recommandation temporaire existante (de 3 ans maximum). A noter : la convention avec l'ANSM pourra alors prévoir un recueil d'informations (efficacité, effets indésirables, conditions réelles d'utilisation du produit...), conduisant potentiellement le laboratoire à devoir demander une modification d'AMM.
- Si le prescripteur juge indispensable le recours à ce produit pour l'état du patient, compte tenu de l'état de la science (ce que la jurisprudence avait déjà établi).

### Quelles sont les nouvelles contraintes formelles pesant sur le médecin ?

Le prescripteur doit informer le patient : que la prescription n'est pas conforme à l'AMM compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique ; du risque et des contraintes encourus ; du bénéfice attendu ; et enfin des conditions de prise en charge par l'Assurance maladie. Il mentionne sur l'ordonnance « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ». La prescription hors AMM devra être motivée dans le dossier médical.

### La prescription hors AMM implique-t-elle une absence de remboursement ?

En principe, oui. Mais des dérogations existeront, notamment pour des produits ayant fait l'objet de recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

### Quelles sont les obligations notables pesant sur le titulaire d'AMM ?

- Signature de conventions entre le laboratoire et l'ANSM pour les RTU.
- Des conventions avec le CEPS mentionnant des moyens destinés à limiter l'usage hors AMM de son produit. Le laboratoire pourra par exemple être tenu à des actions spécifiques pour informer les prescripteurs sur le sujet, sous peine d'une pénalité (jusqu'à 10 % du CA HT réalisé en France durant l'année qui précède).
- Même hors accord avec le CEPS, en cas d'observation de prescriptions non conformes avec le bon usage de son produit (AMM ou RTU), un laboratoire sera censé prendre « toutes les mesures d'information qu'il juge appropriées » vers les professionnels de santé. Sous peine de pénalités financières de l'ANSM.

#### Décrets nécessaires

- Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'élaboration des RTU.
- Un décret fixera les modes de calcul et délais concernant la pénalité infligée aux laboratoires pour non-respect de leur devoir d'information du prescripteur sur la prescription hors AMM.

#### Interprétations/interrogations en suspens

Quel est le seuil ou l'élément déclencheur qui permettra à l'ANSM de juger qu'un laboratoire n'aura pas rempli son devoir d'information (d'alerte) des prescripteurs en cas de prescriptions non conformes à l'AMM ?

#### A retenir

- Prescription hors AMM possible en cas de RTU ou à l'appréciation du médecin en l'absence d'alternatives.
- Le produit n'est pas remboursable, sauf dérogation (RTU notamment).
- Les entreprises/laboratoires ont un devoir d'information des professionnels de santé quant à l'utilisation de leurs produits hors AMM (sous peine de sanctions).

## Renforcement des conditions d'octroi des ATU

## Sous quelles conditions les autorisations temporaires d'utilisation sont-elles désormais accordées ?

Uniquement dans le cas de maladies graves et rares, d'urgence à traiter, et en l'absence de traitement approprié. L'ATU de cohorte reste conditionnée aux essais cliniques réalisés en vue d'une demande d'AMM.

L'octroi d'une ATU nominative est renforcé, devant être justifié par l'une de ces conditions :

- demande d'ATU de cohorte ou d'AMM déjà faite (ou engagement du laboratoire sur une telle demande),
- essai ou demande d'essai clinique conduit en France.

Des dérogations restent néanmoins possibles :

- en cas de conséquences graves probables pour un patient,
- en remplacement d'un autre traitement indispensable mais qui n'est plus commercialisé,
- ou dans certains cas où un bénéfice individuel est constaté pour un patient, ce malgré le refus d'AMM ou d'essai clinique dans cette indication spécifique.

## Les ATU accordées avant promulgation de la loi sont-elles remises en cause ?

Non. Ces ATU ne sont pas concernées par les nouvelles dispositions (y compris pour leur renouvellement) dans un délai de 3 ans suivant la promulgation de la loi, donc jusque fin 2014.

## Les médicaments sous ATU peuvent-ils être remboursés ?

Le code de la santé publique spécifie désormais que les médicaments sous ATU peuvent être achetés et pris en charge par les collectivités publiques avant l'obtention de l'AMM. Une expérimentation menée du 1<sup>er</sup> avril 2012 au 31 décembre 2013 permettra même une prise en charge pour le patient entre la fin d'une ATU et l'inscription du médicament au remboursement.

# Médicament générique et prescription en DC

## La prescription en dénomination commune devient-elle obligatoire ?

Le code de la santé publique spécifie désormais que le prescripteur « doit » mentionner les principes actifs désignés par la DCI ou, à défaut, la dénomination de la spécialité dans la pharmacopée, mais « peut » faire figurer le nom de fantaisie du médicament sur l'ordonnance.

## Quand la prescription en DC entre-t-elle en vigueur ?

Cela dépendra de la publication du décret sur la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la délivrance qui doit être publié d'ici le 1<sup>er</sup> janvier 2015.

## Quel est le devoir d'information grand public du laboratoire sur les DC ?

La loi dispose que chaque laboratoire (titulaire ou exploitant) a un an (jusqu'au 29 décembre 2012, donc) pour mettre en ligne sur son site internet la liste de ses spécialités avec leur DCI ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée.

## Les laboratoires de génériques pourront-ils vraiment imiter l'apparence du princeps ?

D'après la loi, il est désormais possible pour un producteur de génériques de copier l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales de médicaments princeps, sans que le laboratoire princeps ne puisse opposer ses éventuels droits de propriété intellectuelle. Mais cet article n'est pas conforme au droit communautaire et international. Cette disposition pose par ailleurs des difficultés d'interprétation. Des contentieux sont prévisibles si cet article est effectivement mis en œuvre...

## Le générique sera-t-il concerné par l'obligation d'essais cliniques versus les stratégies thérapeutiques existantes ?

Non !, a assuré très clairement le rapporteur de la loi lors des débats à l'Assemblée, en réponse à une question de député.

#### Interprétations/interrogations en suspens

- Quelle est la définition de « texture », s'agissant de copier un médicament princeps sur des éléments susceptibles d'être protégés par un brevet ?...
- Quid d'éventuels contentieux s'agissant d'une mesure (possibilité de copier, pour un générique, l'apparence et la texture d'un médicament princeps) qui apparaît contraire au droit européen (directive 2008/95/CE et directive 98/71/CE).

#### Décrets nécessaires

Le décret relatif à la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

#### A retenir

- La prescription en DC entrera en vigueur au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 2015.
- L'autorisation d'imiter l'apparence et la texture du princeps pourrait bien se heurter au droit européen, et donc à de multiples contentieux.

## Nouvelles contraintes en matière de publicité

La publicité sur les médicaments était déjà très encadrée. Quelles contraintes nouvelles crée la loi ?

- Depuis de nombreuses années, cette publicité ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament de façon objective et favoriser le bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'AMM.
  - Maintenant : elle doit en plus respecter les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé, ce qui peut être limitatif dans certains cas. Les stratégies thérapeutiques de la HAS devraient donc devenir des actes attaquables devant le conseil d'Etat car faisant grief.
- Par ailleurs, les médicaments dont le bénéfice/risque est en cours de réévaluation pour des raisons de pharmacovigilance, sont désormais purement et simplement interdits de publicité.

#### Quelles contraintes nouvelles pour les vaccins ?

La publicité non institutionnelle pour un vaccin ne sera autorisée que si ce vaccin figure sur une liste établie par le ministère, après avis du Haut Comité de la santé publique (HCSP). De plus, le contenu des publicités devra être conforme à cet avis et devra mentionner les mentions minimales que le HCSP aura définies.

#### Quelles contraintes nouvelles pour les publicités destinées aux professionnels de santé ?

Elles sont désormais subordonnées à un visa de publicité délivré par l'ANSM, avec application immédiate.

#### Quelle sanction en cas de diffusion d'une publicité interdite ?

Une amende pénale de 37 500 euros est applicable en cas de diffusion d'une publicité sans visa.

#### Interprétations/interrogations en suspens

- ➔ Le respect obligatoire des stratégies de la HAS dans une publicité pourraient s'avérer non compatible avec le droit européen.
- ➔ Les demandes de visas pour des publicités devront être déposées selon un calendrier strict que publiera prochainement l'ANSM.

#### Textes officiels nécessaires

- ➔ Arrêté ministériel fixant la liste des vaccins pouvant faire l'objet de publicité non institutionnelle.
- ➔ Décision du directeur général de l'ANSM fixant les dates et calendrier des dépôts de demandes de visas de publicités...
- ➔ ... et décret établissant les nouvelles dispositions réglementaires relatives à l'octroi des visas de publicité sur les médicaments (qui paraîtrait au plus tard en mars). En attendant, l'Agence examinera les demandes en fonction des dispositions existantes.

#### A retenir

- Les dépôts de visas se feront selon un calendrier précis fixé par l'ANSM.
- Les publicités devront désormais respecter les stratégies thérapeutiques de la HAS.
- Visa obligatoire pour les publicités destinées aux professionnels de santé.
- La publicité n'est possible pour un vaccin que si celui-ci figure sur une liste officielle du ministère.

## Evolution prochaine de la pharmacovigilance

### En quoi les obligations de pharmacovigilance seront-elles renforcées ?

Il faudra encore patienter quelques mois pour le savoir, un décret devant en définir les règles en adaptant le droit français à la directive européenne. On sait déjà en revanche que l'ANSM pourra exiger du titulaire de l'AMM la mise en place d'un registre des patients atteints par un effet indésirable grave (même pour un médicament retiré du marché).

Pour l'instant, les grands principes existants de la pharmacovigilance sont versés dans la partie législative du code de la santé publique.

### Quelles sanctions pour non-respect des obligations de pharmacovigilance ?

- Pour les médecins, dentistes, sages-femmes et pharmaciens : aucune.
- Pour un titulaire d'AMM ou un exploitant : 45 000 euros d'amende et jusqu'à 3 ans de prison... Par ailleurs, si une entreprise ne respecte pas ses obligations de pharmacovigilance, l'AMM du produit pourra être retirée.

#### Décrets nécessaires

Décret en Conseil d'Etat (normalement d'ici le 21 juillet 2012 pour être conforme avec le délai imparti par l'Europe) transposant la directive européenne 2010/84/UE. Ce décret décrira les règles applicables en matière de pharmacovigilance.

## La liberté des prix à l'exportation

### A quels produits s'appliquera la liberté de prix ?

Un nombre limité de produits - dont la liste est fixée par arrêté - lorsqu'ils sont non consommés en France et destinés à l'exportation bénéficieront désormais d'une liberté de prix à l'exportation (jusqu'ici favorisée par des prix réglementés supérieurs chez nos voisins européens). Par ailleurs les quantités revendues sont censées être signalées au titulaire (ou à l'exploitant) de l'AMM.

### Pour le calcul de la contribution sur le chiffre d'affaires et de la taxe annuelle sur les spécialités, les laboratoires peuvent-ils exclure de l'assiette de CA les quantités revendues à l'étranger ?

L'obligation d'information à la charge des grossistes permettra à l'entreprise de justifier l'exclusion dans la base d'imposition de la contribution sur le chiffre d'affaires des produits achetés par ces derniers qui ont vocation à être revendus à l'export. Cependant, la nouvelle taxe annuelle sur les spécialités qui est aujourd'hui constatée et

recouvrée selon les mêmes procédures que la taxe sur la valeur ajoutée ne permet pas de sortir les ventes réalisées auprès des grossistes alors que ces produits ont vocation à partir pour l'export. La première vente étant localisée en France, le laboratoire pharmaceutique est redevable de la taxe alors même qu'il est en capacité de justifier que ces produits partent à l'export.

### Les grossistes seront-ils limités en matière d'exportation ?

La loi crée un système d'astreinte des répartiteurs pour répondre aux besoins urgents de médicaments.

#### Textes nécessaires

- Arrêté fixant une liste des médicaments et produits concernés par la liberté de prix à l'exportation.
- Convention tripartite entre syndicat(s) représentant les fabricants et exploitants, syndicat(s) représentant les grossistes-répartiteurs, et Etat.
- Décret en Conseil d'Etat pour définir le système d'astreinte des grossistes-répartiteurs.

## Parmi les autres sujets abordés par la loi et par la circulaire 12-0059 du Leem

### Un salarié de laboratoire sera-t-il protégé pour avoir dénoncé des faits relatifs à la sécurité sanitaire ?

C'est l'objet du statut de lanceur d'alerte, introduit dans le code de la santé publique, pour toute personne témoignant à son employeur ou aux autorités judiciaires ou administratives.

Par ailleurs, il est important de noter que la loi opère ici un renversement de la preuve : ce sera désormais à l'employeur de prouver sa bonne foi.

### AUTRES MESURES...

- Encadrement des préparations magistrales hospitalières (possibles uniquement en cas d'absence de spécialité avec AMM ou ATU).
- Préparations en pharmacies (obligation pour les officines d'avoir une autorisation de l'ARS en ce qui concerne les préparations pouvant présenter un risque).
- Certification des logiciels d'aide à la prescription (au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 2015).
- Possibilité pour les équipes mobiles de soins aux personnes précaires de délivrer gratuitement des médicaments.