

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments

NOR : SSAS2114883D

Publics concernés : Haute Autorité de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques, professionnels prescrivant ou délivrant des produits de santé remboursables par l'assurance maladie, assurés sociaux, organismes d'assurance maladie.

Objet : autorisations d'accès précoces et compassionnels de certains médicaments.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur immédiatement.

Notice : le décret porte application de l'article 78 de la LFSS pour 2021 qui a réformé l'actuel système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ou de recommandations temporaires d'utilisation (RTU, afin de simplifier et harmoniser les procédures et de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif. Deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie sont mis en place : d'une part, un « accès précoce » qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une demande de remboursement de droit commun ; d'autre part, un « accès compassionnel » qui vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. Le texte précise les conditions et modalités de demande, d'octroi, de modification, de renouvellement, de suspension ou de retrait de ces accès précoces et compassionnels ainsi que les conditions de leur prise en charge.

Références : le décret est pris pour l'application de l'article 78 de la loi du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. Ses dispositions et celles du code de la santé publique et du code de la sécurité sociale créées ou modifiées peuvent être consultées, dans leur rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des solidarités et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins ;

Vu le code civil, notamment son article 1^{er} ;

Vu le code des relations entre le public et l'administration, notamment son article L. 231-1 ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12, L. 5121-12-1 et L. 5121-20 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-16-5-1, L. 162-16-5-1-1 et L. 162-16-5-2 ;

Vu la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021, notamment son article 78 ;

Vu le décret n° 2007-359 du 19 mars 2007 modifié relatif à la procédure d'autorisation de mise sur le marché de produits non destinés à l'alimentation composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés, notamment son article 21 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 1^{er} juin 2021 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie en date du 8 juin 2021 ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 9 juin 2021 ;

Vu l'avis du conseil d'administration de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale en date du 11 juin 2021 ;

Vu l'avis du conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en date du 25 juin 2021 ;

Le Conseil d'État (section sociale) entendu ;

Vu l'urgence,

Décète :

Art. 1^{er}. – La partie règlementaire du code de la santé publique est ainsi modifiée :

I. – A l'article R. 1333-50, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce ou d'une autorisation d'accès compassionnel mentionnées à l'article L. 5121-12 et au II de l'article L. 5121-12-1 ».

II. – Au chapitre 1^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie :

1^o La section 7 est remplacée par les dispositions suivantes :

« Section 7

« Autorisations d'accès précoce

« Sous-section 1

« Demande d'autorisation d'accès précoce

« Art. R. 5121-68. – I. – La demande tendant à obtenir l'autorisation d'accès précoce prévu à l'article L. 5121-12 est adressée par voie dématérialisée, par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire, simultanément à la Haute autorité de santé et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, lorsque la demande porte sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article susmentionné, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« II. – La demande mentionnée au I est accompagnée d'un dossier comprenant :

« 1^o Le nom et l'adresse du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire et, dans cette hypothèse, celui pour le compte duquel le mandataire fait la demande ;

« 2^o Les informations et documents relatifs au médicament concerné et à son utilisation dans l'indication thérapeutique sollicitée parmi lesquelles figurent :

« a) Le projet de résumé des caractéristiques du produit ou, le cas échéant, l'autorisation de mise sur le marché et ses annexes ;

« b) Les titres et objectifs des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales en cours ou finalisées avec leur état d'avancement et des recherches programmées, l'identité de l'investigateur principal de ces essais ainsi que, pour les recherches conduites en France, l'identité de l'ensemble des investigateurs et la désignation du ou des lieux concernés ;

« c) Le cas échéant, les documents mentionnés aux articles R. 5121-21 et R. 5121-25 ou, à défaut, la brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20 et le dossier technique mentionné au 3^o de l'article R. 1123-30 ;

« 3^o Les motifs de la demande comportant les éléments permettant d'établir, pour l'indication thérapeutique considérée :

« a) L'absence de traitement approprié pour traiter la maladie grave, rare ou invalidante en question ;

« b) L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement ;

« c) Que l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales auxquelles il a été procédé en vue de la demande d'autorisation de mise sur le marché ;

« d) Le caractère présumé innovant de ce médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent ;

« 4^o Le cas échéant, le projet d'étiquetage élaboré conformément aux dispositions de l'article R. 5121-144 et le projet de notice, établis conformément au projet de résumé des caractéristiques du produit ;

« 5^o Lorsque la demande porte sur un médicament autorisé dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers, la copie de l'autorisation de mise sur le marché et le résumé des caractéristiques du produit ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de sécurité ou les documents équivalents ;

« 6^o Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament intervenues dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers pour chacune des indications du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce et un tableau récapitulatif pour chacune des indications autorisées du médicament ;

« 7^o Le cas échéant, une copie de la désignation du médicament comme médicament orphelin en application du règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 ;

« 8^o Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans l'indication sollicitée, dans un autre Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou dans un pays tiers ainsi que, le cas échéant, une copie de toute autorisation ou avis scientifique relatif à une telle utilisation rendu par l'autorité compétente d'un Etat membre ou d'un pays tiers, ou par l'Agence européenne des médicaments ;

« 9^o Le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données défini à l'article R. 5121-70 ;

« 10^o Une estimation de la population cible de patients susceptibles de bénéficier de la spécialité pendant toute la durée de l'autorisation d'accès précoce, dans l'indication considérée, compte tenu des données médicales et épidémiologiques disponibles ;

« 11° Une estimation du nombre de patients susceptibles d'être traités chaque année jusqu'à ce qu'une décision relative à son inscription sur l'une des listes mentionnées à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale et à l'article L. 5123-2 du présent code, dans l'indication considérée, au titre de son autorisation de mise sur le marché, soit prise ;

« Le cas échéant, le nombre de patients traités dans le cadre d'autorisations délivrées au titre de l'accès compassionnel en application du II de l'article L. 5121-12-1 ;

« 12° L'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire de mettre à disposition le médicament dans les deux mois suivant l'octroi de l'autorisation d'accès précoce ;

« 13° L'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire à financer le recueil de données dans les conditions mentionnées au IV de l'article L. 5121-12 ;

« 14° Pour les demandes portant sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12 :

« a) Une copie de la lettre de demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication considérée, ou

« b) Lorsqu'une telle demande n'a pas encore été déposée, l'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire à en déposer une, dans un délai déterminé par la Haute Autorité de santé sans pouvoir excéder un délai fixé par décret ainsi que la date à laquelle le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire envisage de déposer une telle demande ;

« 15° Pour les demandes portant sur un médicament mentionné au 2^o du II de l'article L. 5121-12, l'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire à déposer sa demande d'inscription, dans l'indication considérée, sur l'une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code ou au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché correspondante ou, le cas échéant, la date à laquelle cette demande a été déposée ;

« 16° Des données économiques comprenant :

« a) Le cas échéant, les prix pratiqués et les volumes de vente constatés dans les autres Etats membres ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, aux Etats-Unis d'Amérique ;

« b) Les volumes de vente prévisionnels dans les pays mentionnés au a ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement dans chaque pays considéré ;

« c) Les prix pratiqués et les volumes de vente constatés en France lorsque des indications de la spécialité sont déjà prises en charge par l'assurance maladie ;

« d) Les prévisions de ventes sur trois ans pour l'indication considérée et, le cas échéant, pour chacune de ses indications déjà prises en charge ;

« e) Lorsque le médicament n'est pas commercialisé en France, l'indemnité qui sera réclamée par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire au titre d'une autorisation d'accès précoce ;

« f) Le prix de vente aux établissements de santé lorsque la spécialité qui ne dispose pas d'un prix ou d'un tarif en application des articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 ou L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale, est inscrite pour d'autres indications sur la liste L. 5123-2 du code de la santé publique sans faire l'objet d'un prix maximal de vente aux établissements de santé en application de l'article L. 162-16-4-3 du code de la sécurité sociale ;

« 17° Les extensions d'indication susceptibles de faire l'objet d'une demande de prise en charge dans les deux années suivant la demande ainsi que leur calendrier prévisionnel de mise sur le marché ;

« 18° Des informations sur les éventuelles recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales en cours dans d'autres indications, notamment les protocoles, calendriers, indications concernées, listes des centres français co-investigateurs, comparateurs ;

« 19° L'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire de déclarer annuellement aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale les informations prévues à l'article R. 163-32 du code de la sécurité sociale.

« III. – La Haute Autorité de santé accuse réception du dossier complet et en informe les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les demandes mentionnées au 1^o du II de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Dans le cas où les éléments communiqués par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire sont insuffisants, la Haute Autorité de santé, le cas échéant sur proposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, notifie au demandeur la liste des renseignements complémentaires requis par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette notification. Lorsque l'entreprise ne complète pas son dossier dans les vingt jours suivant la réception de cette liste, la demande d'accès précoce est réputée abandonnée.

« IV. – En cours d'instruction du dossier, le demandeur transmet sans délai par voie dématérialisée à la Haute Autorité de santé, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les demandes mentionnées au 1^o du II de l'article L. 5121-12, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute information complémentaire se rapportant aux éléments constitutifs du dossier, notamment le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché, et toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance de nature à influencer l'évaluation de la demande d'autorisation d'accès précoce, au regard des critères mentionnés au I de l'article L. 5121-12.

« Dans ce cas, la Haute Autorité de santé peut suspendre le délai mentionné au I de l'article R. 5121-69 pour lui permettre d'analyser ces informations complémentaires. Cette suspension ne peut excéder 45 jours.

« V. – Lorsque l'entreprise souhaite retirer sa demande d'autorisation d'accès précoce mentionnée au I en cours d'instruction, il en fait la demande auprès de la Haute Autorité de santé qui en accuse réception et informe du retrait de la demande les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les demandes mentionnées au 1^o du II de l'article L. 5121-12, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« *Sous-section 2*

« *Instruction, autorisation, refus, renouvellement*

« Art. R. 5121-69. – I. – Pour chacune des indications ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article R. 5121-68, la Haute Autorité de santé communique au demandeur sa décision motivée dans un délai de trois mois à compter de l'accusé réception du dossier complet.

« Lorsque le nombre de demandes est exceptionnellement élevé, ce délai est allongé d'un mois. Cette information est communiquée au demandeur.

« Lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation est prise après avis conforme de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée.

« En cas d'avis défavorable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament, la Haute Autorité de santé refuse l'autorisation d'accès précoce.

« L'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est motivé et annexé à la décision de la Haute Autorité de santé.

« II. – A. – Le silence gardé par la Haute Autorité de santé, à l'issue du délai mentionné au I, sur une demande d'autorisation portant sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, vaut décision d'acceptation dès lors que l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament rendu dans ce même délai atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée. Il vaut décision de rejet en l'absence d'avis favorable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« B. – Le silence gardé par la Haute Autorité de santé à l'issue du même délai sur une demande d'autorisation portant sur un médicament mentionné au 2^o du II de l'article L. 5121-12 vaut décision d'acceptation.

« Art. R. 5121-69-1. – En cas de demande complémentaire par la Haute Autorité de santé au cours de l'évaluation de la demande mentionnée à l'article R. 5121-68, le cas échéant sur proposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, le demandeur dispose d'un délai fixé par la Haute Autorité de santé et qui ne peut excéder 45 jours pour porter à leur connaissance ces nouvelles informations. Le délai mentionné au I de l'article R. 5121-69 est suspendu jusqu'à réception de la totalité des informations demandées.

« En l'absence de réponse du demandeur à l'issue de ce délai, sa demande d'accès précoce est réputée abandonnée.

« Par ailleurs, la Haute Autorité de santé et, le cas échéant, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peuvent inviter le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire, toute association de patients et d'usagers du système de santé ou autre partie prenante à être entendu au cours de l'instruction ou à adresser leurs contributions écrites et leur transmettre à cette occasion le projet de protocole d'utilisation thérapeutique proposé par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire.

« Art. R. 5121-69-2. – I. – Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12, l'autorisation d'accès précoce :

« 1^o Est accordée pour une durée maximale déterminée par décret, renouvelable par la Haute autorité de santé ;

« 2^o Comporte le nom du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ou sa dénomination commune internationale, sa forme pharmaceutique et son dosage ;

« 3^o Précise la ou les indications thérapeutiques pour laquelle ou lesquelles l'autorisation d'accès précoce est accordée ;

« 4^o Indique le classement du médicament dans les catégories énumérées au deuxième alinéa de l'article R. 5121-36 ;

« 5^o Est accompagnée du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données mentionné à l'article R. 5121-70 ainsi que, pour les médicaments mentionnés au 1^o du II de l'article L. 5121-12, de l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, auquel sont annexés le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice mentionnés à l'article R. 5121-68.

« II. – Ces médicaments sont dispensés par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par le responsable mentionné à l'article L. 5126-10.

« Art. R. 5121-69-4. – I. – L'autorisation d'accès précoce peut être renouvelée.

« Le renouvellement fait l'objet d'une demande du titulaire de cette autorisation adressée à la Haute Autorité de santé, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les demandes portant sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'exception du renouvellement accordé dans les conditions mentionnées III l'article R. 5121-72.

« II. – La demande de renouvellement est adressée selon les modalités définies au I de l'article R 5121-68 au plus tard trois mois avant la date d'expiration de l'autorisation. Cette demande est accompagnée des informations mentionnées à l'article R. 5121-68 mises à jour ainsi que de toute information obtenue au cours de la période

d'autorisation précédente sur le médicament en cause, notamment du rapport périodique de synthèse, et les conséquences de son utilisation.

« III. – L'instruction de la demande et les conditions dans lesquelles intervient la décision d'octroi de l'autorisation d'accès précoce telles que définies aux III et IV de l'article R. 5121-68 et aux articles R. 5121-69 et R. 5121-69-1 sont applicables aux décisions portant sur le renouvellement de cet accès.

« La précédente autorisation reste en vigueur jusqu'à la décision de la Haute Autorité de santé sur la demande de renouvellement et au plus tard jusqu'à la date d'expiration de la durée prévue au 1^o du I de l'article R. 5121-69-2, éventuellement prolongée des délais prévus au IV de l'article R. 5121-68, au I de l'article R. 5121-69 et à l'article R. 5121-69-1.

« IV. – La Haute Autorité de santé refuse le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce si les conditions prévues par l'article L. 5121-12 ne sont pas remplies, si les obligations du présent article ne sont pas respectées ou pour tout autre motif de santé publique selon les mêmes modalités que celles prévues à l'article R. 5121-69.

« V. – En cas de décision portant refus de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce par la Haute Autorité de santé, cette même autorisation est par conséquent réputée retirée.

« *Sous-section 3*

« *Protocole d'utilisation thérapeutique et recueil des données*

« Art. R. 5121-70. – I. – A. – Les autorisations d'accès précoce accordées au titre de l'article L. 5121-12 sont subordonnées au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données défini par la Haute Autorité de santé. Le protocole est élaboré en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé lorsque l'autorisation est délivrée au titre du 1^o du II de l'article L. 5121-12.

« Lorsque l'autorisation d'accès précoce est délivrée en application du A du II de l'article R. 5121-69, le projet de protocole annexé à l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionné au III de l'article L. 5121-12 est réputé applicable.

« B. – Lorsque l'autorisation d'accès précoce concerne un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, ce protocole comporte les éléments suivants :

« 1^o Les conditions de délivrance de l'autorisation d'accès précoce et l'objet du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données ;

« 2^o Les modalités de prescription, de dispensation et d'utilisation du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités ;

« 3^o Les modalités de recueil des données relatives notamment :

« a) Aux caractéristiques des patients traités ;

« b) A l'utilisation effective du médicament ;

« c) A l'efficacité du médicament, le cas échéant, liées à la qualité de vie ;

« d) Aux effets indésirables résultant de cette utilisation ;

« 4^o Les obligations relatives à la pharmacovigilance ainsi que leurs modalités de mise en œuvre en application de l'article R. 5121-172 ;

« 5^o Les modalités d'information du patient, de son représentant légal ou de la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;

« 6^o Le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de l'accès précoce, notamment des professionnels de santé, du titulaire des droits d'exploitation et du centre régional de pharmacovigilance le cas échéant désigné pour effectuer le suivi national de la pharmacovigilance du médicament concerné ;

« 7^o Les caractéristiques des patients susceptibles d'être traités, établies en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit.

« C. – Lorsque l'autorisation d'accès précoce concerne un médicament mentionné au 2^o du II de l'article L. 5121-12 et que cette autorisation est délivrée dans les conditions mentionnées au I de l'article R. 5121-69, le protocole d'utilisation thérapeutique est constitué, pour le périmètre de l'indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce, du résumé des caractéristiques du produit obtenu au titre de son autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant sur demande de la Haute Autorité de santé, des éléments mentionnés au 3^o du B.

« Lorsque l'autorisation est délivrée dans les conditions mentionnées au B du II de l'article R. 5121-69, ce protocole est constitué du seul résumé des caractéristiques du produit obtenu au titre de son autorisation de mise sur le marché.

« D. – Le protocole fixe la périodicité du dépôt du rapport de synthèse mentionnée à l'article R. 5121-70-1.

« II. – Ce protocole est transmis à leur demande aux médecins susceptibles de prescrire le médicament et aux pharmaciens ou personnes mentionnées à l'article L. 5126-10 susceptibles de le dispenser ainsi qu'aux centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5121-158 et aux centres antipoison mentionnés à l'article L. 6141-4, par le titulaire des droits d'exploitation ou, le cas échéant, son mandataire.

« Le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou son mandataire, les médecins prescripteurs et les pharmaciens ou personnes mentionnées à l'article L. 5126-10 concernés respectent les obligations figurant dans le protocole.

« Les prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des informations. Une convention entre le titulaire et l'établissement de santé au sein duquel est assuré le recueil des informations prévoit les modalités de dédommagement de celui-ci en application du troisième alinéa du IV de l'article L. 5121-12.

« III. – A la suite de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché pour une indication bénéficiant de l'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12, la Haute Autorité de santé adapte, le cas échéant en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les dispositions du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données mentionné au IV de l'article L. 5121-12, dont la modification est rendue nécessaire du fait de cette délivrance.

« *Art. R. 5121-70-1.* – Dans le cadre des obligations de suivi prévues par le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données pour l'ensemble des autorisations d'accès précoce, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou, le cas échéant, son mandataire, adresse à la Haute Autorité de santé, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les médicaments mentionnés au 1^o du II de l'article L. 5121-12, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, selon une périodicité établie par le protocole, un rapport dénommé "rapport de synthèse" comprenant :

« 1^o Une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du protocole, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi ainsi que toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ;

« 2^o Une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

« Il transmet en outre un projet de résumé du rapport de synthèse.

« La Haute Autorité de santé publie le résumé du rapport de synthèse, le cas échéant, après consultation de l'Agence nationale de sécurité de médicament. Le titulaire des droits d'exploitation ou, le cas échéant, son mandataire transmet ce résumé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens ou personnes mentionnées à l'article L. 5126-10 qui l'ont dispensé, aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux centres antipoison.

« *Sous-section 4*

« *Evaluation continue des critères d'octroi de l'autorisation d'accès précoce et transmissions de nouvelles données*

« *Art. R. 5121-71.* – Afin de pouvoir évaluer en continu les critères mentionnés au I de l'article L. 5121-12, la Haute Autorité de santé, et, le cas échéant, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peuvent à tout moment demander au titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce ou, le cas échéant, à son mandataire, de lui transmettre des données permettant d'apprécier que ces critères restent remplis.

« *Art. R. 5121-71-1.* – Le titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce ou, le cas échéant, son mandataire, transmet sans délai à la Haute Autorité de santé, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les médicaments mentionnés au 1^o du II de l'article L. 5121-12, 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 de nature à modifier l'appréciation de l'un des critères mentionnés au I de l'article L. 5121-12.

« Il transmet notamment toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible ainsi que les résultats de toutes les études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité, et les résultats des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales effectuées dans ou en dehors de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen, qu'ils soient favorables ou défavorables. Les données relatives à l'efficacité ainsi transmises concernent l'indication mentionnée dans l'autorisation, alors que les données relatives à la sécurité concernent toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation.

« *Sous-section 5*

« *Modification, suspension, retrait et non renouvellement de l'autorisation d'accès précoce*

« *Art. R. 5121-72.* – I. – A la demande du titulaire des droits d'exploitation, la Haute Autorité de santé peut modifier toute autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12 ou le protocole d'utilisation thérapeutique et le recueil de données. Le cas échéant, cette décision intervient après avis conforme de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé s'agissant de la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée, des éléments relatifs au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et à l'étiquetage pour les médicaments relevant du 1^o du II de l'article L. 5121-12.

« La demande de modification est transmise par le titulaire des droits d'exploitation à la Haute Autorité de santé, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et, pour les médicaments mentionnés au 1^o du II de l'article L. 5121-12 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé selon les modalités définies au I de l'article R. 5121-68.

« La demande de modification est accompagnée, en fonction de la modification envisagée, des renseignements et des éléments du dossier prévu à l'article R. 5121-68.

« Les modalités d’instruction de la demande et les conditions dans lesquelles intervient la décision d’octroi de l’autorisation d’accès précoce telles que définies aux III et au IV de l’article R. 5121-68 et à l’article R. 5121-69-1 sont applicables aux décisions portant sur une demande de modification de cet accès.

« La décision mentionnée au présent I est rendue par la Haute Autorité de santé dans un délai de trois mois à compter de l’accusé réception de la demande.

« En cas de silence de la Haute Autorité de santé à l’issue de ce délai, la demande est réputée rejetée.

« II. – Lorsqu’un médicament qui fait l’objet d’une autorisation d’accès précoce au titre du 1^o du II de l’article L. 5121-12 obtient son autorisation de mise sur le marché dans une indication incluant tout ou partie de l’indication bénéficiant de cet accès :

« 1^o L’entreprise transmet cette autorisation de mise sur le marché à la Haute Autorité de santé et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sans délai. Le cas échéant, l’autorisation d’accès précoce est alors modifiée, notamment pour n’inclure que l’indication ayant fait l’objet d’un accès précoce et figurant dans le libellé de l’autorisation de mise sur le marché.

« Toute indication figurant dans l’autorisation de mise sur le marché n’ayant pas bénéficié au préalable d’un accès précoce peut faire l’objet d’une nouvelle demande d’accès précoce par l’entreprise ;

« 2^o L’entreprise transmet également son engagement à déposer une demande d’inscription, dans l’indication considérée, sur l’une des listes mentionnées au premier alinéa de l’article L. 5123-2 du présent code ou au premier alinéa de l’article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l’octroi de l’autorisation de mise sur le marché correspondante ou, le cas échéant, la date à laquelle cette demande a été déposée ;

« 3^o L’entreprise peut demander une modification de l’autorisation d’accès précoce pour intégrer des présentations ou des dosages supplémentaires à l’autorisation préalable, dès lors que ces derniers ont fait l’objet d’une autorisation de mise sur le marché dans l’indication de l’accès précoce, le cas échéant modifiée en application du 1^o, notamment aux fins :

« a) De prévenir un risque de rupture de stock ou de tension d’approvisionnement de la spécialité faisant déjà l’objet de l’autorisation d’accès précoce ;

« b) D’éviter les risques d’erreurs médicamenteuses ;

« c) D’améliorer l’adhésion des patients à leur traitement ;

« d) De faciliter la prise du médicament.

« Cette demande est transmise à la Haute Autorité de santé et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. La décision mentionnée au présent 3^o est rendue par la Haute Autorité de santé dans un délai de trois mois à compter de l’accusé réception de la demande.

« En cas de silence de la Haute Autorité de santé à l’issue de ce délai, la demande est réputée acceptée ;

« 4^o Si l’entreprise n’est pas en mesure de mettre à disposition son médicament dans les conditions mentionnées au III de l’article R. 5121-144, elle peut demander à l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, au plus tard quinze jours à compter de l’obtention de l’autorisation de mise sur le marché, un délai supplémentaire et motive sa demande.

« L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé rend sa décision dans un délai d’un mois à compter de la date de l’accusé réception de la demande, et la transmet à la Haute Autorité de santé.

« En cas de silence de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l’issue de ce délai, la demande est réputée acceptée.

« III. – La Haute Autorité de santé peut, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale et après que le titulaire de l’autorisation a été invité à fournir ses observations, modifier une autorisation d’accès précoce ou le protocole d’utilisation thérapeutique et le recueil de données lorsque l’une des conditions prévues au I et au II de l’article L. 5121-12 n’est plus remplie. Le cas échéant, cette décision intervient après avis conforme de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé s’agissant de la présomption d’efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée, des éléments relatifs au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et à l’étiquetage pour les médicaments relevant du 1^o du II de l’article L. 5121-12 et après information des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« IV. – A l’occasion de la modification de l’autorisation d’accès précoce, la Haute Autorité de santé peut renouveler cette autorisation par dérogation aux dispositions mentionnées à l’article R. 5121-69-3 sous réserve des conditions suivantes :

« a) Le titulaire de l’autorisation a pu formuler son accord dans un délai de 20 jours suivant la demande de renouvellement de la Haute Autorité de santé ;

« b) L’ensemble des informations mentionnées au II de l’article R. 5121-68 mises à jour ont été transmises dans un délai d’un mois suivant la demande de renouvellement de la Haute Autorité de santé.

« V. – Les transmissions mentionnées au présent article se font selon les modalités définies au I de l’article R. 5121-68.

« Art. R. 5121-72-1. – I. – La Haute Autorité de santé peut, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, suspendre ou retirer une autorisation d’accès précoce lorsque l’une des conditions prévues aux I et II de l’article L. 5121-12 n’est plus remplie ou pour tout motif mentionné au 3^o du VI du même article.

« II. – Lorsque le titulaire des droits d'exploitation souhaite obtenir le retrait de son autorisation d'accès précoce, il en fait la demande auprès de la Haute Autorité de santé. En ce cas, la Haute Autorité retire l'autorisation qu'elle a délivrée sans préjudice des dispositions mentionnées aux articles L. 162-16-5-1, L. 162-16-5-1-1, L. 162-16-5-4 et L. 162-18 du code de la sécurité sociale dans un délai d'un mois à compter de l'accusé réception de la demande.

« En cas de silence de la Haute Autorité de santé à l'issue de ce délai, la demande de retrait est réputée acceptée.

« III. – En cas d'urgence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut suspendre temporairement une autorisation d'accès précoce pour l'un des motifs prévus au 3^o du VI de l'article L. 5121-12.

« IV. – Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses observations.

« Toute décision de retrait ou suspension est notifiée au titulaire des droits d'exploitation du médicament et une copie est transmise aux ministres de la santé et de la sécurité sociale et, le cas échéant, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou à la Haute Autorité de santé.

« V. – Les décisions de suspension ou de retrait sont motivées et indiquent les voies et délais de recours.

« La durée de suspension ne peut excéder trois mois.

« VI. – Par dérogation aux I, IV et V, lorsque la condition mentionnée au 2^o du II de l'article L. 5121-12 tenant à la non-inscription du médicament sur l'une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code ou au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans l'indication considérée n'est plus remplie, il est automatiquement mis fin à l'autorisation d'accès précoce à compter de la date d'inscription du médicament dans l'indication considérée sur l'une de ces listes sans que la Haute Autorité de santé n'ait besoin de prendre de décision à cet effet.

« VII. – Toute décision concernant une autorisation d'accès précoce qui a été suspendue au titre du III par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ne peut être prise par la Haute Autorité de santé qu'après avis conforme de l'agence.

« *Art. R. 5121-72-2.* – Lorsque l'autorisation est suspendue, retirée ou non renouvelée, ou lorsqu'une décision de modification le rend nécessaire, le titulaire de l'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12 prend toutes dispositions utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité. Si cette mesure n'intervient pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prend toutes mesures appropriées.

« *Sous-section 6*

« *Publicité et suivi des autorisations d'accès précoce*

« *Art. R. 5121-73.* – I. – La Haute Autorité de santé rend publics, sur son site internet, l'ensemble des décisions portant autorisation, refus, retrait, suspension, renouvellement et modification d'accès précoce, les résumés des rapports de synthèse mentionnés à l'article R. 5121-70-1 ainsi que leurs éventuelles annexes dans les conditions mentionnées à la présente section, et l'information du dépôt de la demande complète mentionnée à l'article R. 5121-68.

« II. – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé rend publics, sur le site internet de l'agence, pour les médicaments mentionnés au 1^o du II de l'article L. 5121-12 :

« 1^o Les protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données ;

« 2^o Les résumés des rapports de synthèse mentionnés à l'article R. 5121-70-1 ;

« 3^o L'ensemble des avis rendus par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé relatifs aux accès précoces en application de la présente section. A ces avis sont joints les résumés des caractéristiques des produits, de notices et d'étiquetage et le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données prévu au IV de l'article L. 5121-12 ;

« 4^o Les décisions motivées de suspension d'une autorisation d'accès précoce lorsque celle-ci intervient dans le cas mentionné au dernier alinéa de l'article L. 5121-12.

« Les éléments mentionnés aux 1^o, 2^o et 3^o sont rendus publics dès lors que la publication mentionnée au I a été réalisée ou au plus tard à l'issue du délai de trois mois mentionné au I de l'article R. 5121-69, le cas échéant prolongé selon le même I ou suspendu en application du IV de l'article R. 5121-68 ou de l'article R. 5121-69-1. Les éléments mentionnés au 4^o sont rendus publics sans délai.

« III. – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale rendent publique, sur le site internet du ministère des solidarités et de la santé la liste des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12 et des médicaments pour lesquels cette autorisation a pris fin, a été suspendue, retirée ou modifiée.

« IV. – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale établissent conjointement avec la Haute Autorité de santé et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des modèles types de formulaires, notamment ceux des demandes d'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12, celui de la demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et celui du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, ainsi que celui du rapport de synthèse et de ses résumés. Ces modèles sont rendus publics par la Haute Autorité de santé. »

2° La section 7 bis est remplacée par les dispositions suivantes :

« Section 7 bis

« Autorisations d'accès compassionnel

« Sous-section 1

« Demande d'autorisation d'accès compassionnel

« Art. R. 5121-74. – I. – La demande du prescripteur tendant à obtenir une autorisation d'accès compassionnel prévue au II de l'article L. 5121-12-1 est transmise par voie dématérialisée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par le pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par le responsable mentionné à l'article L. 5126-10.

« Elle comporte les éléments suivants :

« 1° Le nom et la qualité du médecin prescripteur ainsi que le nom du pharmacien ou du responsable mentionné à l'article L. 5126-10 qui transmet la demande ;

« 2° Les initiales des nom et prénom du patient, son âge, son sexe et son poids ;

« 3° Le nom du médicament concerné ou, le cas échéant, son nom de code ou sa dénomination commune internationale, sa forme pharmaceutique et son dosage ;

« 4° L'indication thérapeutique pour laquelle ce médicament est prescrit au patient considéré et la posologie envisagée ;

« 5° Le cas échéant, les références de la recherche impliquant la personne humaine mentionnée aux 1° et 2° de l'article L. 1121-1 à des fins commerciales en cours, pour le médicament concerné ;

« 6° L'engagement du prescripteur sur la conformité de sa demande aux critères d'octroi fixés dans le référentiel mentionné à l'article R. 5121-74-10 ou, à défaut, les motifs de la demande comportant les éléments permettant d'établir, dans l'indication sollicitée, que :

« a) Le patient ne peut pas être inclus dans une recherche impliquant la personne humaine en cours ;

« b) Il n'existe pas de traitement approprié ;

« c) L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles.

« Le prescripteur précise si la mise en œuvre du traitement peut ou non être différée ;

« 7° L'engagement du prescripteur à dispenser au patient une information conforme aux dispositions prévues au VI de l'article L. 5121-12-1 ainsi qu'à inscrire la procédure suivie dans le dossier médical selon ce même VI ;

« 8° Lorsque le médicament n'est pas mentionné dans le référentiel mentionné à l'article R. 5121-74-10, toute information dont le prescripteur dispose sur ce médicament au moment de la demande ;

« 9° Le cas échéant, l'engagement du prescripteur à recueillir et transmettre les données de suivi des patients traités qui seront requises par le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients mentionné à l'article R. 5121-74-5, selon les modalités fixées dans ce protocole.

« II. – En cours d'instruction, le demandeur transmet sans délai au directeur général de l'Agence toute information complémentaire se rapportant aux éléments constitutifs de la demande et toute donnée nouvelle dont il dispose ou a connaissance et de nature à influencer l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

« Sous-section 2

« Instruction, autorisation, refus, renouvellement

« Art. R. 5121-74-1. – I. – Pour l'instruction de toute demande d'autorisation d'accès compassionnel, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dispose des prérogatives prévues par l'article R. 5121-34.

« II. – Dès réception d'une première demande d'autorisation d'accès compassionnel pour un médicament dans une indication précise, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en informe sans délai le titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné ou son mandataire et lui demande de transmettre par tout moyen en donnant date certaine de réception :

« 1° Toute information relative à l'efficacité, à la sécurité, à la fabrication et au contrôle du médicament et toute information utile à l'instruction de la demande ;

« 2° Toute information relative aux titres et objectifs des éventuelles recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales en cours pour le médicament concerné avec leur état d'avancement ou programmées, ainsi que, pour celles conduites en France, les informations relatives à l'identité de l'ensemble des investigateurs et la désignation du ou des lieux concernés ;

« 3° La copie de toute autorisation de mise sur le marché délivrée dans un autre Etat pour le médicament concerné ;

« 4° Un projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients traités ;

« 5° Lorsque des recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales sont en cours dans l'indication considérée, l'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire à déposer, dans le

délai fixé par décret, une demande d'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12 pour le médicament concerné dans l'indication considérée.

« III. – Lorsque la demande d'autorisation d'accès compassionnel concerne le traitement d'une maladie rare, le directeur général de l'agence sollicite l'avis des centres de référence et des centres de compétence en charge des maladies rares concernés sur la condition tenant à l'efficacité et à la sécurité présumées du médicament.

« IV. – Si le directeur de l'agence identifie, pour le médicament, une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1^o ou 2^o de l'article L. 1121-1 à des fins commerciales en cours dans l'indication concernée, il sollicite l'engagement du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire à déposer, dans le délai mentionné fixé par décret, une demande d'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12 pour le médicament concerné dans l'indication considérée, sauf si cet engagement a été transmis en application du II. Le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire dispose d'un délai maximal d'un mois à compter de la date de réception de la demande du directeur de l'agence pour faire part de sa décision. A défaut d'engagement transmis dans ce délai, la demande d'autorisation d'accès compassionnel est déclarée irrecevable.

« Art. R. 5121-74-2. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé refuse l'autorisation d'accès compassionnel si les conditions prévues aux I, II et V de l'article L. 5121-12-1 ou si les dispositions prévues par la présente section ne sont pas respectées ou pour tout autre motif de santé publique.

« Art. R. 5121-74-3. – I. – L'autorisation d'accès compassionnel est accordée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour la durée de traitement du patient considéré, dans la limite maximale d'un an.

« Cette autorisation comporte :

« 1^o Le nom et les coordonnées du prescripteur ainsi que les coordonnées de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé ou du responsable mentionné à l'article L. 5126-10 ;

« 2^o Les initiales des nom et prénom du patient auquel est destinée la prescription ;

« 3^o Le nom du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ou sa dénomination commune internationale, sa forme pharmaceutique et son dosage ;

« 4^o Le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories énumérées au deuxième alinéa de l'article R. 5121-36 ;

« 5^o La durée de l'autorisation ;

« 6^o La mention que le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients est publié sur le site internet de l'Agence et que le prescripteur doit en prendre connaissance et respecter les obligations qu'il prévoit le concernant.

« II. – A la suite de la délivrance d'une première autorisation d'accès compassionnel pour un médicament dans une indication donnée, le directeur général de l'agence diffuse sur le site internet de l'agence afin que les prescripteurs et les pharmaciens en aient connaissance et puissent s'y conformer, le cas échéant, en vue de demandes ultérieures, les critères d'octroi de cette autorisation.

« III. – Les médicaments ainsi autorisés sont dispensés par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par le responsable mentionné à l'article L. 5126-10.

« Art. R. 5121-74-4. – I. – L'autorisation d'accès compassionnel peut être renouvelée.

« Le renouvellement fait l'objet d'une demande du titulaire de cette autorisation adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Cette demande est accompagnée de toute donnée clinique dont le prescripteur a eu connaissance au cours de la période d'autorisation précédente et d'une déclaration de sa part attestant de l'intérêt à poursuivre le traitement pour le patient concerné.

« II. – Le directeur général de l'agence refuse le renouvellement de l'autorisation d'accès compassionnel si les conditions prévues aux I, II et V de l'article L. 5121-12-1 ne sont plus remplies, si les obligations du présent article ne sont pas respectées ou pour tout autre motif de santé publique.

« Sous-section 3

« Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

« Art. R. 5121-74-5. – I. – La délivrance d'une autorisation d'accès compassionnel est subordonnée à l'établissement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients.

« Ce protocole précise notamment l'indication concernée, la posologie, les conditions de prescription et de dispensation, les obligations relatives à la pharmacovigilance et, le cas échéant, les données de suivi portant sur l'efficacité ainsi que la sécurité et les conditions d'utilisation fixées par l'agence. Lorsque le médicament fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un autre Etat membre ou un Etat partie à l'Espace Economique européen et qu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication concernée, les données de suivi peuvent ne pas être requises.

« II. – Les médecins prescripteurs et les pharmaciens ou personnes mentionnées à l'article L. 5126-10 concernés et, s'il s'agit d'une autorisation d'accès compassionnel délivrée en application du deuxième alinéa du II de l'article L. 5121-12-1, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou son mandataire respectent les obligations figurant dans le protocole.

« Ces prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des informations.

« Pour les autorisations au titre du deuxième alinéa du II de l'article L. 5121-12-1, une convention entre le titulaire des droits d'exploitation ou le cas échéant son mandataire et l'établissement de santé au sein duquel est assuré le recueil des informations prévoit les modalités de dédommagement de celui-ci en application du premier alinéa du V de l'article L. 5121-12-1.

« III. – Le protocole d'utilisation thérapeutique est mis à jour par le directeur général de l'agence en fonction des données nouvelles relatives à la sécurité du médicament qui sont portées à la connaissance de l'agence.

« Art. R. 5121-74-6. – Lorsque le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients le prévoit, le titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel ou, le cas échéant, son mandataire, adresse au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, selon une périodicité établie par le protocole, un rapport dénommé "rapport périodique de synthèse".

« Ce rapport comprend notamment :

« 1° Une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du protocole, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi ainsi que toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament ;

« 2° Une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

« Le titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès compassionnel ou, le cas échéant, son mandataire, transmet en outre à l'agence un projet de résumé du rapport de synthèse. Après approbation du résumé du rapport de synthèse par ce dernier, il transmet ce résumé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens ou personnes mentionnées à l'article L. 5126-10 qui l'ont délivré, aux centres régionaux de pharmacovigilance et, le cas échéant, aux centres antipoison.

« Sous-section 4

« Evaluation continue du rapport entre les bénéfices et les risques et transmission de nouvelles données

« Art. R. 5121-74-7. – Afin de pouvoir évaluer en continu le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut à tout moment demander au titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'autorisation d'accès compassionnel ou, le cas échéant, à son mandataire, de lui transmettre sans délai des données permettant d'apprécier que ce rapport reste présumé favorable et en particulier toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible ainsi que les résultats de toutes les études, notamment des études de sécurité et d'efficacité, et les résultats des recherches impliquant la personne humaine effectuées dans ou en dehors de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen, qu'ils soient favorables ou défavorables.

Les données relatives à l'efficacité ainsi demandées concernent l'indication mentionnée dans l'autorisation, alors que les données relatives à la sécurité concernent toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation.

« Sous-section 5

« Suspension, retrait et arrêt de l'autorisation d'accès compassionnel

« Art. R. 5121-74-8. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut suspendre ou retirer une autorisation d'accès compassionnel lorsque les conditions prévues aux I, II et V de l'article L. 5121-12-1 ou les dispositions de la présente section ne sont pas respectées ou pour tout autre motif de santé publique.

« Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses observations.

« Les décisions de suspension ou de retrait sont motivées et indiquent les voies et délais de recours.

« La durée de suspension ne peut excéder trois mois.

« Art. R. 5121-74-9. – I. – Lorsqu'un médicament, qui fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel, obtient une autorisation de mise sur le marché dans l'indication considérée, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fixe la date à laquelle cesse la délivrance de ces autorisations.

« Cette date est déterminée au regard de la date de notification de l'autorisation de mise sur le marché et du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament conforme aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché.

« Ce délai ne peut excéder trois mois à compter de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

« Par dérogation au précédent alinéa, ce délai peut être prolongé, sur décision du directeur général de l'agence, à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui justifie du caractère exceptionnel de la situation.

« Les informations nécessaires à la fixation de cette date sont communiquées à l'agence par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. La date à laquelle il n'est plus délivré d'autorisations d'accès compassionnel est communiquée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Cette date est également communiquée aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« II. – Dès qu'il a connaissance qu'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales est conduite sur un médicament dans une indication pour laquelle des autorisations d'accès compassionnel sont délivrées en application du premier alinéa du II de l'article L. 5121-12-1, le directeur de l'agence demande, sans délai et par tout moyen donnant date certaine de réception au titulaire des droits d'exploitation du médicament, de s'engager à déposer, dans le délai mentionné fixé par décret, une demande d'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L. 5121-12. Le titulaire des droits d'exploitation dispose d'un délai d'un mois à compter de la date de réception de la demande pour transmettre cet engagement.

« *Sous-section 6*

« *Publication des autorisations d'accès compassionnel*

« Art. R. 5121-74-10. – I. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé rend public, sur le site internet de l'agence, un référentiel des médicaments qui font l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel.

« Pour chaque médicament, ce référentiel donne accès :

« 1° Le cas échéant, aux critères d'octroi d'une autorisation d'accès compassionnel dans une indication donnée et toute information nécessaire pour l'utilisation du médicament ;

« 2° Au protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients ;

« 3° Le cas échéant, aux résumés des rapports périodiques de synthèse mentionnés à l'article R. 5121-74-6.

« II. – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale rendent publiques, sur leur site internet, la liste des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel et la liste des médicaments pour lesquels ces autorisations ont pris fin, ont été suspendues ou retirées.

« III. – Le directeur général de l'agence établit et publie les modèles types du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients ainsi que du rapport périodique de synthèse. »

III. – A l'article R. 5121-77 :

1° A leur première occurrence, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce au titre du 1° du II de l'article L. 5121-12 ou l'autorisation d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 ou le cadre de prescription compassionnelle au titre du III de l'article L. 5121-12-1 » ;

2° A leur deuxième occurrence, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce ou compassionnel ou le cadre de prescription compassionnelle ».

IV. – Aux articles R. 5121-80, R. 5121-85, R. 5121-86, R. 5121-88, R. 5121-89, R. 5121-92 et R. 5121-95, à chacune de leurs occurrences, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce au titre du 1° du II de l'article L. 5121-12 ou l'autorisation d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 ou le cadre de prescription compassionnelle au titre du III de l'article L. 5121-12-1 ».

V. – A l'article R. 5121-108, les mots : « temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 5121-12 » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce au titre de l'article L. 5121-12 ou de l'autorisation d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 ».

VI. – A l'article R. 5121-114 :

1° Au premier alinéa, les mots : « temporaire d'utilisation mentionnée au 2° du I de l'article L. 5121-12 » sont remplacés par les mots : « d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 » ;

2° Au troisième alinéa, les mots : « de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 » sont remplacés par les mots : « , de l'autorisation d'accès précoce au titre de l'article L. 5121-12 » et les mots : « d'autorisation temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'autorisation d'accès précoce ».

VII. – La sous-section 3 de la section 11 du chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la cinquième partie réglementaire est remplacée par les dispositions suivantes :

« *Sous-section 3*

« *Médicaments faisant l'objet d'une autorisation
d'accès précoce ou d'une autorisation d'accès compassionnel*

« Art. R. 5121-144. – I. – L'étiquetage des médicaments mentionnés au 1° du II de l'article L. 5121-12 comporte au moins les mentions suivantes :

« 1° La dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ou sa dénomination commune internationale ;

« 2° Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;

« 3° Le numéro du lot de fabrication ;

« 4° La voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;

« 5° La composition en principes actifs et excipients à effet notoire ;

« 6° La date de péremption ;

« 7° Le cas échéant, les indications nécessaires à la bonne conservation du médicament.

« Les mentions prévues ci-dessus sont rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

« Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient ou lorsque le médicament conforme aux présentes dispositions n'est pas immédiatement disponible dès l'octroi de l'autorisation, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, sur demande justifiée du titulaire des droits d'exploitation ou de son mandataire et sous réserve des mesures qu'il juge nécessaires pour protéger la santé humaine, exonérer de l'obligation de faire figurer certaines mentions et de rédiger les mentions en français pour une durée précisée dans l'avis mentionné au III de l'article L. 5121-12.

« II. – L'étiquetage et la notice des médicaments mentionnés au 2° du II de l'article L. 5121-12 sont définis conformément à leur autorisation de mise sur le marché et conformément aux dispositions mentionnées aux articles R. 5121-138 et R. 5121-149.

« III. – Pour un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce préalablement à son autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'autorisation d'accès précoce dispose d'un délai maximum de trois mois à compter de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, sauf exception accordée selon les modalités mentionnées au 4° du II de l'article R. 5121-72, pour mettre à disposition le médicament avec un étiquetage et une notice conformes à son autorisation de mise sur le marché et aux dispositions mentionnées à l'article R. 5121-138 et à l'article R. 5121-149.

« *Art. R. 5121-145.* – L'étiquetage des médicaments mentionnés au II de l'article L. 5121-12-1 comporte au moins les informations suivantes :

« 1° La dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ou sa dénomination commune internationale ;

« 2° Le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'entreprise ;

« 3° Le numéro du lot de fabrication ;

« 4° La voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;

« 5° La date de péremption ;

« 6° Le cas échéant, les indications nécessaires à la bonne conservation du médicament. »

VIII. – Au 2° de l'article R. 5121-150 :

1° Après les mots : « à l'article L. 5121-12 », sont insérés les mots : « et au II de l'article L. 5121-12-1 » ;

2° Les mots : « temporaire d'utilisation » et la référence : « R. 5121-169 » sont respectivement remplacés par les mots : « d'accès précoce ou de l'autorisation d'accès compassionnel » et la référence : « R. 5121-172 ».

IX. – L'article R. 5121-172 est remplacé par les dispositions suivantes :

« *Art. R. 5121-172.* – Pour les médicaments mentionnés au 1° du II de l'article L. 5121-12 et au II de l'article L. 5121-12-1, 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 le protocole d'utilisation thérapeutique. »

X. – A l'article R. 5121-184, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce au titre de l'article L. 5121-12 ou l'autorisation d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 ».

XI. – Aux articles R. 5124-2 et R. 5124-49, les mots : « temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce mentionnée à ».

XII. – A l'article R. 5124-69, les mots : « temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12 » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce ou de l'autorisation d'accès compassionnel mentionnées à l'article L. 5121-12 et au II de l'article L. 5121-12-1 ».

XIII. – A l'article R. 5126-60 :

1° Au 1°, les mots : « temporaire d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce, d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle au sens des articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 » ;

2° Le 2° est abrogé.

Art. 2. – La partie réglementaire du code de la sécurité sociale est ainsi modifiée :

I. – A l'article R. 160-8, les mots : « temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce au titre de l'article L. 5121-12 ou d'une autorisation d'accès compassionnel mentionnée au II de l'article L. 5121-12-1 ».

II. – Après l'article R. 161-78, est inséré un article R. 161-78-1 ainsi rédigé :

« *Art. R. 161-78-1.* – Le collège de la Haute Autorité de santé prend les décisions mentionnées au 17° de l'article L. 161-37 après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15.

« Le collège peut déléguer à son président, pour les dossiers qu'il désigne et selon la procédure mentionnée à son règlement intérieur, le soin de prendre en son nom ces décisions après avis conforme de la commission mentionnée à l'article R. 163-15.

« Par dérogation au premier alinéa, lorsqu'il porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, l'avis de la commission n'est pas requis dès lors que l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionné au I de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique est défavorable. »

III. – Au III de l'article R. 162-37, les mots : « à l'article L. 162-16-5-1 » sont remplacés par les mots : « aux articles L. 162-16-5-1-1 et L. 162-16-5-2 ».

IV. – A l'article R. 163-5 :

1° Au I, les mots : « ou ne peuvent être pris en charge au titre d'une recommandation temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 162-17-2-1 du présent code » sont supprimés ;

2° Au II, les mots : « ou la prise en charge au titre d'une recommandation temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 162-17-2-1 du présent code » sont supprimés.

V. – Au I de l'article R. 163-16, il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

« Par dérogation à l'alinéa précédent, les délibérations de la commission visées au premier alinéa de l'article R. 161-78-1 sont valables en présence d'au moins six membres ayant voix délibérative. »

VI. – Le 7° de l'article R. 163-19 est remplacé par les dispositions suivantes :

« 7° Toute question touchant à la prise en charge et aux conditions d'utilisation thérapeutique des médicaments pris en charge en application de l'article L. 162-16-5-2, notamment l'existence de comparateurs cliniquement pertinents et la population concernée. La commission peut demander à l'entreprise commercialisant le médicament de lui transmettre toutes informations et études nécessaires. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet également à cette commission les éléments nécessaires. »

VII. – A l'article R. 163-21-1 :

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

« La commission prévue à l'article R. 163-15 identifie un comparateur cliniquement pertinent répondant au même besoin thérapeutique au sens du 3° du B du II de l'article L. 162-16-5-1-1 ou une alternative thérapeutique au sens du b du 3° du V de l'article L. 162-16-5-2 selon l'une des modalités suivantes : » ;

2° Au 1°, les mots : « de l'article » sont remplacés par les mots : « des articles L. 162-16-5-1 ou » ;

3° Au 4°, la référence : « L. 162-16-5-1-1 » est remplacée par la référence : « L. 162-16-5-1 » ;

4° Le II est abrogé.

VIII. – Au chapitre 3 du titre VI du livre I^{er} :

1° La section 4 est abrogée ;

2° La section 6 est remplacée par les dispositions suivantes :

« Section 6

« Prise en charge précoce de médicament au titre de l'article L. 162-16-5-1

« Art. R. 163-32. – I. – Le titulaire des droits d'exploitation adresse aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pour chaque indication prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 lors de chaque demande de renouvellement de l'autorisation mentionnée à l'article R. 5121-69-3 ou au III de l'article R. 5121-72 du code de la santé publique une mise à jour des éléments listés aux 10°, 11°, 16°, 17° et 18° du II de l'article R. 5121-68 du même code.

« II. – La prise en charge d'une spécialité disposant d'une autorisation d'accès précoce au titre de l'article L. 162-16-5-1 du présent code peut être assortie par arrêté des ministres de la santé et de la sécurité sociale d'une mention prévoyant que la spécialité n'est prise en charge par l'assurance maladie que si, conformément à l'article L. 162-19-1, le prescripteur mentionne sur l'ordonnance des éléments relatifs aux circonstances et aux indications de la prescription. Cette mention précise la nature de ces éléments et les motifs pour lesquels ils doivent figurer sur l'ordonnance.

« Art. R. 163-33. – I. – Les remises dues en application des dispositions du II de l'article L. 162-16-5-1-1 sont versées annuellement par le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, pour chaque indication considérée, au titre de chaque année civile. Ces remises sont calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé, c'est-à-dire en fonction du nombre d'unités vendues, lequel est apprécié notamment à l'aide des données de facturation et de codage disponibles prévues par les articles L. 162-16-5-3, L. 162-16-5 et L. 162-22-7, et de leur prix de vente hors taxes. Elles suivent un barème progressif fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale par tranche de chiffre d'affaires.

« II. – Pour l'application du B du II de l'article L. 162-16-5-1-1, un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe les majorations des taux de remises mentionnés au A du II du même article dans les limites suivantes :

« 1° Dans les cas prévus au 1° de ce B, les taux de remises sont majorés d'un nombre de points qui est compris entre 2 et 5 ;

« 2° Dans les cas prévus au 2° de ce B, à l'échéance du délai mentionné par ces dispositions, le cas échéant suspendu dans les conditions précisées au III du présent article, ainsi qu'à chaque trimestre supplémentaire en l'absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix, les taux de remises sont majorés d'un nombre de points qui est compris entre 2 et 5 s'agissant des deux premières échéances, puis entre 5 et 10 à chaque échéance supplémentaire ;

« 3° Dans les cas prévus au 3° de ce B, les taux de remises sont majorés d'un nombre de points qui est compris entre 10 et 20 ;

« 4° Dans les cas prévus au 4° de ce B, les taux de ces remises sont majorés d'un nombre de points qui est compris entre :

« a) 10 et 20 points lorsque la spécialité pharmaceutique fait l'objet d'une amélioration du service médical rendu mineure ;

« b) 20 et 30 points lorsque la spécialité pharmaceutique fait l'objet d'une absence d'amélioration du service médical rendu ;

« c) 30 et 40 points lorsque la spécialité pharmaceutique fait l'objet d'un service médical rendu insuffisant pour justifier d'une inscription sur les listes de remboursement ;

« 5° Ces majorations sont cumulatives et reductibles, le cas échéant, chaque année.

« III. – Pour l'application du 2° du B du II de l'article L. 162-16-5-1-1, le délai de cent quatre-vingt jours court à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande d'inscription sur une des listes mentionnées aux articles L. 162-17 et L. 162-22-7.

« Ce délai est suspendu dans les situations et les conditions suivantes :

« 1° Lorsque le premier examen de la demande par le Comité économique des produits de santé en vue de la fixation du prix ou du tarif intervient dans un délai supérieur à trois mois à compter de la réception par le ministre de la demande d'inscription susmentionnée, le délai est suspendu entre la fin du troisième mois et la date du premier examen ;

« 2° A chaque report de l'examen de la demande par le Comité économique des produits de santé ou pour chacune des semaines au cours desquelles ce comité ne siège pas, le délai mentionné au premier alinéa est suspendu d'une durée égale au délai de report de l'examen.

« IV. – Le montant total des remises annuelles, le cas échéant majorées au titre du III ne peut excéder un montant correspondant à 80 % du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé, au titre de l'indication considérée, pour chaque année civile.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, lorsque ce chiffre d'affaires représente plus de la moitié du chiffre d'affaires total hors taxes du titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, le pourcentage susmentionné est porté à 70 %. Le titulaire de l'autorisation d'accès précoce justifie auprès du Comité économique des produits de santé son éligibilité à cette dérogation lors de sa déclaration mentionnée au deuxième alinéa du I de l'article L. 162-16-5-1-1.

« V. – Les taux de remises mentionnés au présent article sont appliqués sur les tranches de chiffre d'affaires annuel fixées par l'arrêté prévu au A du II de l'article L. 162-16-5-1-1 proratisées en fonction de la durée de l'autorisation d'accès précoce considérée au cours de chaque année considérée.

« VI. – Le Comité économique des produits de santé informe le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, pour chaque indication considérée, par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette information, du montant des remises dues en application des dispositions du II de l'article L. 162-16-5-1-1, et le cas échéant des majorations dont elles sont assorties. Celui-ci dispose d'un délai de vingt jours à compter de cette notification pour présenter des observations écrites au comité et, le cas échéant, demander à être entendu par lui. Le Comité économique des produits de santé communique au laboratoire titulaire des droits d'exploitation, ainsi qu'à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, le montant des remises dues, le cas échéant majorées, les motifs qui les justifient, le délai de règlement, le cas échéant, ainsi que les voies et délais de recours.

« Art. R. 163-33-1. – Lorsqu'il envisage de prendre une décision en application des dispositions du III ou du IV de l'article L. 162-16-5-1-1, le Comité économique des produits de santé en informe le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette information. Celui-ci dispose d'un délai de vingt jours à compter de cette notification pour présenter des observations écrites au comité et, le cas échéant, demander à être entendu par lui. Le Comité économique des produits de santé notifie au laboratoire titulaire des droits d'exploitation, ainsi qu'à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette notification, le montant des remises ou de la restitution dues au titre de l'article L. 162-16-5-1-1, les motifs qui les justifient, le délai de règlement, le cas échéant, ainsi que les voies et délais de recours.

« Art. R. 163-34. – Lorsque la spécialité est déjà prise en charge au titre de l'une des listes mentionnées aux premier et deuxième alinéas de l'article L. 162-17, aux articles L. 162-22-7 et L. 162-23-6, au titre du premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou au titre de l'article L. 162-16-5-2 du présent code, la prise en charge mentionnée à l'article L. 162-16-5-1 s'effectue, pour chaque indication considérée individuellement, selon le prix de vente au public, mentionné à l'article L. 162-16-4, selon le prix de cession au public, mentionné à l'article L. 162-16-5, selon le tarif de responsabilité et le prix limite de vente aux établissements, mentionnés à l'article L. 162-16-6, selon le prix de vente fixé en application de l'article L. 162-16-5-2 ou encore selon le prix maximal de vente aux établissements de santé mentionné à l'article L. 162-16-4-3 s'ils existent, pour la ou les indications de ces spécialités pour lesquelles un tel prix ou tarif ont été fixés.

« Art. R. 163-35. – I. – Des arrêtés des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale peuvent désigner, le cas échéant, les établissements de santé pouvant prescrire et dispenser les spécialités prises en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 ou les conditions et critères permettant à certains établissements de santé de le faire, au regard d'éléments relatifs à l'organisation ou à la dispensation des soins, à la réalisation technique de la prise en charge du patient ou à son suivi.

« Des arrêtés des mêmes ministres peuvent également modifier les conditions de délivrance de ces spécialités, en prévoyant notamment que la délivrance peut être effectuée en pharmacie d'officine ou en pharmacie à usage intérieur de certains établissements de santé.

« II. – La liste des spécialités prises en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 et de celles bénéficiant de l'engagement ou de la prise en charge mentionnés à l'article L. 162-16-5-4 ainsi que les indications pour lesquelles cet engagement et ces prises en charge interviennent sont rendues publiques sur le site internet du ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale.

« Art. R. 163-36. – La prise en charge d'une spécialité, dans une indication donnée, au titre d'une autorisation d'accès précoce est précédée par l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur le caractère précoce et dérogatoire de cette prise en charge conformément aux dispositions mentionnées au V de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et sur les modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

« Art. R. 163-37. – Les décisions portant cessation de prise en charge en application du B du II de l'article L. 162-16-5-1 sont communiquées au titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette communication, avec la mention des motifs de ces décisions ainsi que des voies et délais de recours qui leur sont applicables.

« Art. R. 163-38. – La délivrance d'une spécialité pharmaceutique dans une indication prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1 ne peut être effectuée qu'au titre de la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et, le cas échéant, au titre de la liste mentionnée à l'article L. 5126-6 du même code.

« Art. R. 163-39. – I. – Lorsque le Comité économique des produits de santé envisage de prononcer la pénalité prévue au II de l'article L. 162-16-5-4, il en informe, par tout moyen permettant de donner date certaine à la réception de cette information, le titulaire des droits d'exploitation concerné, en lui précisant les motifs pour lesquels une pénalité est envisagée. Dans le délai de vingt jours suivant la réception de cette information, l'entreprise peut adresser des observations écrites au Comité économique des produits de santé ou demander, dans un délai de huit jours suivant cette même réception, à être entendue par lui. En cas de demande d'audition, celle-ci, dont la date est fixée par le comité, intervient dans un délai qui ne peut être supérieur à quarante-cinq jours suivant la réception de cette demande.

« L'entreprise est tenue de déclarer au Comité, dans le délai de vingt jours prévu à l'alinéa précédent, les éléments de son chiffre d'affaires hors taxes nécessaires à la fixation de la pénalité. Passé ce délai, à défaut d'avoir reçu les renseignements complets requis, le Comité économique des produits de santé met en demeure l'entreprise de déférer à la demande précitée sous 15 jours.

« Le montant de la pénalité est fixé dans la limite prévue au II de l'article L. 162-16-5-4 et en fonction de la nature de l'obligation méconnue, des conséquences économiques pour l'assurance maladie et de la gravité des risques pour la santé publique qu'a entraînés ou pourrait entraîner le manquement de l'entreprise à l'obligation prévue au I du même article.

« II. – Le président du Comité économique des produits de santé notifie la pénalité à l'entreprise, par tout moyen permettant de donner une date certaine de réception, le montant de la pénalité, les motifs qui la justifient, le délai de règlement ainsi que les voies et délais de recours. Le comité communique sa décision à l'organisme de recouvrement compétent. Dans le délai d'un mois à compter de cette notification, l'entreprise s'acquitte de la pénalité auprès de l'agent comptable de l'organisme de recouvrement compétent.

« Les pénalités sont recouvrées par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Les deux premiers alinéas de l'article L. 137-3 et l'article L. 137-4 sont applicables au recouvrement de ces pénalités.

« L'organisme de recouvrement compétent en application des dispositions de l'article L. 162-16-5-4 informe le Comité économique des produits de santé des montants perçus.

« Art. R. 163-40. – Pour l'application de la présente section, les hôpitaux des armées sont regardés comme des établissements de santé. » ;

3° Il est ajouté une section 7 ainsi rédigée :

« Section 7

*« Prise en charge compassionnelle de certaines spécialités pharmaceutiques
au titre de l'article L. 162-16-5-2*

« Art. R. 163-50. – Le titulaire des droits d'exploitation adresse annuellement aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pour chaque indication d'une spécialité bénéficiant de la prise en charge mentionnée à l'article L. 162-16-5-2 au titre d'une autorisation d'accès ou d'un cadre de prescription compassionnels définis au deuxième alinéa du II et au III de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, au plus tard au 1^{er} mai de chaque année une mise à jour des éléments suivants :

« 1° Une estimation du nombre cible de patients qui pourraient bénéficier de cette spécialité pharmaceutique dans cette indication, compte tenu des données médicales et épidémiologiques disponibles ;

« 2° Une estimation par le laboratoire du nombre de patients susceptibles d'être traités dans cette indication chaque année, le chiffre d'affaires prévisionnel pour chaque année civile sur trois ans, pour l'indication considérée et, le cas échéant, pour chacune de ses indications déjà prises en charge ;

« 3° Le cas échéant, les prix pratiqués et les volumes de vente constatés dans les autres Etats membres ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, aux Etats-Unis ;

« 4° Les volumes de vente prévisionnels dans les pays mentionnés au 3° ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement dans chaque pays considéré pour l'indication considérée ;

« 5° Les prix pratiqués et les volumes de vente constatés en France lorsque des indications de la spécialité sont déjà prises en charge par l'assurance maladie ;

« 6° Le cas échéant, l'indemnité maximale réclamée par le laboratoire au titre de l'accès compassionnel ;

« 7° Le cas échéant, le prix de vente aux établissements de santé par unité commune de dispensation lorsque la spécialité qui ne dispose pas d'un prix ou d'un tarif en application des articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 ou L. 162-16-6 du présent code, est inscrite pour d'autres indications sur la liste L. 5123-2 du code de la santé publique sans faire l'objet d'un prix maximal de vente aux établissements de santé en application de l'article L. 162-16-4-3 du présent code ;

« 8° Le cas échéant, les extensions d'indication susceptibles de faire l'objet d'une demande de prise en charge dans les deux années suivant la demande ainsi que leur calendrier prévisionnel de mise sur le marché.

« *Art. R. 163-51.* – La prise en charge d'une spécialité au titre d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle au titre de l'article L. 162-16-5-2 peut être assortie par arrêté des ministres de la santé et de la sécurité sociale d'une mention prévoyant que la spécialité n'est prise en charge par l'assurance maladie que si, conformément à l'article L. 162-19-1, le prescripteur mentionne sur l'ordonnance des éléments relatifs aux circonstances et aux indications de la prescription. Cette mention précise la nature de ces éléments et les motifs pour lesquels ils doivent figurer sur l'ordonnance.

« *Art. R. 163-52.* – I. – Le 15 février de chaque année, le laboratoire titulaire des droits d'exploitation de la spécialité faisant l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle déclare au Comité économique des produits de santé le chiffre d'affaires correspondant à cette spécialité ainsi que le nombre d'unités vendues, pour chacune des indications concernées, au titre de l'année civile précédente.

« II. – Les remises dues en application des dispositions du III de l'article L. 162-16-5-2 sont versées annuellement par le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, pour chaque indication considérée, au titre de chaque année civile considérée. Ces remises sont calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé et généré par les officines le cas échéant, c'est-à-dire en fonction du nombre d'unités vendues, lequel est apprécié notamment à l'aide des données de facturation et de codage disponibles prévues par les articles L. 162-16-5-3, L. 162-16-5 et L. 162-22-7 et des données issues de la mise en œuvre de la prescription électronique régie par les articles L. 4071-1 à L. 4071-6 du code de la santé publique, et de leur prix de vente hors taxes ainsi que, le cas échéant, du prix fabricant hors taxes. Elles suivent un barème progressif fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale par tranche de chiffre d'affaires.

« III. – Pour l'application du B du III de l'article L. 162-16-5-2 du présent code, un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixe les majorations des taux de remises mentionnés au A du III du même article, pour une spécialité disposant d'une autorisation d'accès compassionnel mentionnée au deuxième alinéa du II de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique dans les limites suivantes :

« 1° Dans les cas prévus au 1° du B du III de l'article L. 162-16-5-2 du présent code, les taux de remises sont majorés d'un nombre de points compris entre 5 et 10 points ;

« 2° Dans les cas prévus au 2° de ce B, les taux de remises sont majorés d'un nombre de points compris entre 2 et 5 points pour chaque seuil graduel d'autorisations. A cette fin, le directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet le 15 février de chaque année, aux ministres de la santé et de la sécurité sociale, le nombre d'autorisations délivrées et renouvelées au cours de l'année civile précédente ;

« 3° Ces majorations sont cumulatives et reductibles, le cas échéant, chaque année.

« IV. – Le montant total des remises annuelles, le cas échéant majorées au titre du III ne peuvent excéder un montant correspondant à 80 % du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé, au titre de l'indication considérée, pour chaque année civile.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, lorsque ce chiffre d'affaires représente plus de la moitié du chiffre d'affaires total hors taxes du titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, le pourcentage susmentionné est porté à 70 %. Le titulaire justifie auprès du Comité économique des produits de santé son éligibilité à cette dérogation lors de sa déclaration mentionnée au I.

« V. – Les taux de remises mentionnés au présent article sont appliqués sur les tranches de chiffre d'affaires annuel fixées par l'arrêté prévu au A du III de l'article L. 162-16-5-2 proratisées en fonction de la durée de l'autorisation d'accès ou du cadre de prescription compassionnels considérée au cours de chaque année considérée.

« VI. – Le Comité économique des produits de santé informe le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée, pour chaque indication considérée, par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette information, du montant des remises dues en application des dispositions du III de l'article L. 162-16-5-2, et le cas échéant des majorations dont elles sont assorties, ainsi que des motifs qui les justifient. Celui-ci dispose d'un délai de vingt jours à compter de cette notification pour présenter des observations écrites au comité et, le cas échéant, demander à être entendu par lui. Le Comité économique des produits de santé communique au laboratoire titulaire des droits d'exploitation, ainsi qu'à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, le montant des remises dues, le cas échéant majorées, les motifs qui les justifient, le délai de règlement, le cas échéant, ainsi que les voies et délais de recours.

« *Art. R. 163-53.* – I. – Des arrêtés des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale peuvent préciser, le cas échéant, les établissements de santé pouvant prescrire et délivrer les spécialités prises en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2 ou les conditions et critères permettant à certains établissements de santé de le faire, au regard d'éléments relatifs à l'organisation ou à la dispensation des soins, à la réalisation technique de la prise en charge du patient ou à son suivi.

« Des arrêtés des mêmes ministres peuvent également modifier les conditions de délivrance de ces spécialités, en prévoyant notamment que la délivrance peut être effectuée en pharmacie d'officine ou en pharmacie à usage intérieur de certains établissements de santé.

« II. – La liste des spécialités prises en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2 et les indications dans lesquelles ces prises en charge interviennent pour les autorisations délivrées au titre du deuxième alinéa du II et pour les cadres de prescription au titre du III de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique sont rendues publiques sur le site internet du ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale.

« *Art. R. 163-54.* – La prise en charge d'une spécialité, dans une indication donnée, au titre d'une autorisation d'accès compassionnel ou d'un cadre de prescription compassionnelle est précédée par l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur le caractère compassionnel et dérogatoire de cette prise en charge conformément aux dispositions mentionnées au VI de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique et sur les modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

« *Art. R. 163-55.* – Les décisions portant cessation de prise en charge en application du 3^o du V de l'article L. 162-16-5-2 sont communiquées au titulaire des droits d'exploitation de la spécialité concernée par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette communication, avec la mention des motifs de ces décisions ainsi que des voies et délais de recours qui leur sont applicables.

« *Art. R. 163-56.* – La dispensation d'une spécialité pharmaceutique dans une indication prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2 ne peut être effectuée qu'au titre de la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et, le cas échéant, au titre de la liste mentionnée à l'article L. 5126-6 du même code.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, lorsque la spécialité est déjà inscrite sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code, elle peut également être dispensée en pharmacie d'officine au titre de l'indication susmentionnée dès lors que l'ensemble des conditions suivantes est remplie :

« 1^o Le recueil des données requises, le cas échéant, par le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients ne requiert pas l'intervention d'une pharmacie à usage intérieur mentionnée au 1^o de l'article L. 5126-6 précité ;

« 2^o Aucune contrainte de dispensation ou d'administration ne justifie que le médicament soit dispensé exclusivement par une pharmacie à usage intérieur ;

« 3^o La spécialité ne présente pas à titre unitaire ou compte tenu de son volume global, de manière prévisible ou constatée, un caractère particulièrement coûteux pour l'assurance maladie.

« Cette dérogation est accordée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur les conditions définies au 1^o et au 2^o.

« *Art. R. 163-57.* – Lorsque les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale envisagent de prononcer la pénalité prévue au IV de l'article L. 162-16-5-2, ils en informent l'entreprise concernée par tout moyen permettant de donner date certaine à la réception de cette information, en lui précisant les motifs pour lesquels une pénalité est envisagée. Dans le délai de vingt jours suivant la réception de cette information, l'entreprise peut adresser des observations écrites aux ministres ou demander, dans un délai de huit jours suivant cette même réception, à être entendue par eux. En cas de demande d'audition, celle-ci, dont la date est fixée par les ministres, intervient dans un délai qui ne peut être supérieur à quarante-cinq jours suivant la réception de cette demande.

« L'entreprise est tenue de déclarer aux ministres, dans le délai de vingt jours précité, les éléments de son chiffre d'affaires hors taxes nécessaires à la fixation de la pénalité. Passé ce délai, à défaut d'avoir reçu les renseignements complets requis, les ministres mettent en demeure l'entreprise de déférer à la demande précitée sous quinze jours.

« Le montant de la pénalité financière est fixé dans la limite prévue au IV de l'article L. 162-16-5-2 et en fonction de la nature de l'obligation méconnue, des conséquences économiques pour l'assurance maladie et de la gravité des risques pour la santé publique qu'a entraînés ou pourrait entraîner le manquement de l'entreprise à l'obligation prévue par l'arrêté mentionné au même IV.

« Les ministres notifient à l'entreprise, par tout moyen permettant de donner une date certaine de réception, le montant de la pénalité, les motifs qui la justifient, le délai de règlement ainsi que les voies et délais de recours. La décision de sanction est communiquée à l'organisme de recouvrement compétent. La notification informe l'entreprise qu'en cas de manquement constaté pendant une durée d'un an, les ministres se prononceront à l'issue de cette période sur l'éventuelle reconduction de la pénalité.

« Dans un délai d'un mois à compter de cette notification, l'entreprise s'acquitte de la pénalité auprès de l'agent comptable de l'organisme de recouvrement compétent.

« L'organisme de recouvrement compétent en application des dispositions de l'article L. 162-16-5-2 informe les ministres des montants perçus.

« *Art. R. 163-58.* – Pour l'application de la présente section, les hôpitaux des armées sont regardés comme des établissements de santé. »

IX. – Au chapitre 5 du titre 6 du livre I^{er} :

1^o Au premier alinéa de l'article R. 165-4, les mots : « ou être pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 » sont supprimés ;

2^o Le II de l'article R. 165-5 est abrogé ;

3^o Le II de l'article R. 165-5-1 est abrogé ;

4^o A la section 3, il est ajouté un article R. 165-22-1 ainsi rédigé :

« *Art. R. 165-22-1.* – La commission prévue à l'article R. 165-18 identifie un comparateur pertinent au sens du 2^o du I de l'article R. 165-90 selon l'une des modalités suivantes :

« 1^o A l'occasion de l'avis mentionné au II de l'article R. 165-90 ;

« 2^o A la demande du ministre chargé de la sécurité sociale ou du ministre chargé de la santé ou du collège de la Haute Autorité de santé. L'avis de la commission porte sur chaque indication considérée individuellement. Il intervient dans un délai d'un mois à compter de la notification de la demande ;

« 3^o De sa propre initiative. L'avis de la commission porte sur chaque indication considérée individuellement. Il est adressé sans délai aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;

« 4^o A l'occasion de l'avis, mentionné à l'article R. 165-11, sur un produit ou une prestation pour lesquels elle identifie que, dans au moins une de ses indications thérapeutiques, une alternative thérapeutique est prise en charge au titre de l'article L. 165-1-5. Elle signale sans délai l'existence de ce comparateur dans un avis adressé aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;

« 5^o A l'occasion de l'avis, mentionné à l'article R. 165-11, portant sur le produit ou la prestation bénéficiant d'une prise en charge dans les conditions prévues aux articles L. 165-1-5. » ;

5^o Après la section 9, il est inséré une section 10 ainsi rédigée :

« *Section 10*

« *Prise en charge dérogatoire au titre de l'article L. 162-17-2-1 de certains produits et prestations*

« *Art. R. 165-44-1.* – I. – La commission mentionnée à l'article L. 165-1 peut être saisie, en application du premier alinéa de l'article L. 162-17-2-1, d'une demande d'avis par le ministre chargé de la santé, ou celui chargé de la sécurité sociale, ou donner une recommandation, si elle agit de sa propre initiative, en vue de la procédure de prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.

« L'avis de la commission mentionnée à l'alinéa précédent est rendu dans un délai de six mois, à compter de la date de réception de la demande.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, consultée par la Haute Autorité de santé en application des dispositions du premier alinéa de l'article L. 162-17-2-1, communique son avis dans un délai de trois mois suivant la réception de la saisine. Cet avis est motivé et porte notamment sur l'efficacité présumée et les effets indésirables éventuels du produit ou de la prestation dans l'utilisation envisagée et mentionne, le cas échéant, l'existence d'alternatives thérapeutiques appropriées et la nécessité d'un suivi particulier des patients.

« L'avis ou la recommandation de la commission mentionnée à l'article L. 165-1 comporte une appréciation motivée du bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire des produits ou prestations en cause et précise la population concernée. Cette appréciation porte notamment sur l'intérêt du produit ou de la prestation pour le ou les patients. Une copie de l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est jointe à l'avis ou à la recommandation de la commission.

« II. – A la demande des ministres chargés de la sécurité sociale ou de la santé, la commission mentionnée à l'article L. 165-1 rend un avis concernant les éléments mentionnés à l'article R. 165-11 pour les produits et prestations pris en charge ou ayant vocation à être pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1.

« La demande des ministres chargés de la sécurité sociale ou de la santé précise le délai dans lequel l'avis est rendu.

« La commission mentionnée à l'article L. 165-1 peut demander à l'entreprise exploitant le produit de santé mentionné au présent II de lui transmettre toutes informations et études nécessaires à son évaluation. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet également à cette commission les éléments nécessaires à l'évaluation.

« *Art. R. 165-44-2.* – La prise en charge à titre dérogatoire est prononcée pour une période maximale de trois ans. Elle est renouvelable, pour la même durée, dans les conditions prévues à l'article R. 165-44-1 à l'exception du délai de transmission de l'avis de la commission mentionnée à l'article L. 165-1 qui est réduit à quatre mois.

« En l'absence de publication d'une décision sur le renouvellement de prise en charge à l'échéance de l'arrêté de prise en charge à titre dérogatoire en cours, le renouvellement de cette prise en charge est accordé tacitement, dans les mêmes conditions de prise en charge et pour la même durée.

« *Art. R. 165-44-3.* – Lorsque l'arrêté comporte des conditions de prise en charge ou des obligations pour l'exploitant, celles-ci peuvent être précisées par une convention passée entre l'agence et l'exploitant et conforme à un modèle type fixé par décision du directeur général de l'agence. Cette convention précise notamment les modalités de suivi des patients et du recueil des informations relatives à l'efficacité, la sécurité et les conditions réelles d'utilisation ainsi que la périodicité et les modalités de transmission à l'agence des rapports de synthèse de ces données.

« *Art. R. 165-44-4.* – Le coût du suivi des patients traités est à la charge des exploitants des produits et prestations et est réparti entre ces derniers au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français l'année civile antérieure au titre de chaque produit et prestation.

« *Art. R. 165-44-5.* – Il peut être mis fin à tout moment, par arrêté motivé des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la commission mentionnée à l'article L. 165-1 donné dans les conditions du premier alinéa de l'article R. 165-44-2, à la prise en charge à titre dérogatoire des produits ou prestations qui ne satisfont plus aux critères de cette prise en charge. Avant de rendre son avis, la commission mentionnée à l'article L. 165-1 consulte l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui communique son avis dans un délai d'un mois suivant la réception de la saisine.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé signale aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au vu de nouvelles données de sécurité ou d'efficacité, ou au vu d'une nouvelle alternative thérapeutique, tous éléments susceptibles de justifier l'arrêt de la prise en charge à titre dérogatoire de produits relevant de sa compétence.

« Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale informent l'entreprise qui exploite le produit ou la prestation de leur intention de mettre fin à la prise en charge à titre dérogatoire. Lorsque la fin de prise en charge envisagée concerne une catégorie de produits ou prestations ou en l'absence d'exploitant unique identifiable, cette information est effectuée par la publication d'un avis au *Journal officiel* de la République française. Les entreprises concernées peuvent présenter des observations écrites dans le mois suivant la réception ou la publication de cette information.

« *Art. R. 165-44-6.* – Les avis ou recommandations formulés par la commission mentionnée à l'article L. 165-1 au titre des articles R. 165-44-1 à R. 165-44-5 sont rendus publics.

« *Art. R. 165-44-7.* – Lorsque le Comité économique des produits de santé envisage de prononcer la pénalité prévue au cinquième alinéa de l'article L. 162-17-2-1, il en informe l'entreprise concernée, par tout moyen permettant de donner une date certaine de réception à cette information, en lui précisant les motifs pour lesquels une pénalité est envisagée. Dans le délai de vingt jours suivant la réception de cette information, l'entreprise peut adresser des observations écrites au Comité économique des produits de santé ou demander, dans le délai de huit jours suivant cette même réception, à être entendue par le comité. En cas de demande d'audition, celle-ci, dont la date est fixée par le comité, intervient dans un délai qui ne peut être supérieur à quarante-cinq jours suivant la réception de cette demande.

« L'entreprise est tenue de déclarer au Comité, dans le délai de vingt jours mentionné à l'alinéa précédent, les éléments de son chiffre d'affaires nécessaires à la fixation de la pénalité. Passé ce délai, à défaut d'avoir reçu les renseignements complets requis, le Comité économique des produits de santé met en demeure l'entreprise de déférer à la demande précitée sous quinze jours.

« Le montant de la pénalité est fixé en fonction de la nature de l'obligation méconnue, des conséquences économiques pour l'assurance maladie et de la gravité des risques pour la santé publique qu'a entraînés ou pourrait entraîner le manquement de l'entreprise à l'obligation prévue par l'arrêté de prise en charge dérogatoire conformément au premier alinéa de l'article L. 162-17-2-1.

« Le Président du Comité économique des produits de santé notifie à l'entreprise, par tout moyen permettant de donner une date certaine de réception, le montant de la pénalité, les motifs qui la justifient, le délai de règlement ainsi que les voies et délais de recours. Le comité communique sa décision à l'organisme de recouvrement compétent.

« La notification informe l'entreprise qu'en cas de manquement constaté pendant une durée d'un an, le Comité économique des produits de santé se prononcera à l'issue de cette période sur l'éventuelle reconduction de la pénalité.

« Dans un délai d'un mois à compter de cette notification, l'entreprise s'acquitte de la pénalité auprès de l'agent comptable de l'organisme de recouvrement compétent.

« La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Les deux premiers alinéas de l'article L. 137-3 et l'article L. 137-4 sont applicables au recouvrement de cette pénalité.

« L'organisme de recouvrement compétent en application des dispositions de l'article L. 162-17-2-1 informe le Comité économique des produits de santé des montants perçus.

« *Art. R. 165-44-8.* – En application de l'article L. 162-17-2-1, lorsque le produit ou la prestation bénéficie d'au moins une indication inscrite sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 du présent code, le nouveau tarif ou un nouveau prix fixé par le Comité économique des produits de santé est déterminé selon les règles et critères d'appréciation mentionnés à l'article L. 165-1.

« *Art. R. 165-44-9.* – I. – Ne peuvent être pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 les produits ou prestations pour lesquels au moins l'un des critères mentionnés aux 1^o à 5^o de l'article R. 165-4 est rempli.

« II. – Il peut être mis fin à la prise en charge des produits et prestations au titre de l'article L. 162-17-2-1 par arrêté des ministres chargé de la santé et de la sécurité sociale dans les situations mentionnées au I de l'article R. 165-5.

« III. – Il est mis fin à la prise en charge des produits et prestations au titre de l'article L. 162-17-2-1 par arrêté des ministres chargé de la santé et de la sécurité sociale dans les situations mentionnées au I de l'article R. 165-5-1. » ;

6° A la section 19 :

a) Le V de l'article R. 165-91 est remplacé par les dispositions suivantes :

« V. – Lorsqu'une entreprise exploitant un produit ou une prestation sollicite le renouvellement de la prise en charge transitoire mentionnée au III de l'article L. 165-1-5, pour la ou les indications considérées, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale accusent réception du dossier complet. Dans le cas où les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise qui exploite le produit ou la prestation sont insuffisants, le ministre chargé de la santé ou de la sécurité sociale notifie au demandeur la liste des renseignements complémentaires requis par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette notification. Lorsque l'entreprise ne complète pas son dossier dans les quinze jours suivant la réception de cette liste, la demande est réputée abandonnée.

« Les mêmes ministres notifient au demandeur la décision relative à cette prise en charge, par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette notification, dans un délai de dix jours à compter de la réception par les mêmes ministres de l'ensemble des informations mentionnées au III de l'article R. 165-89.

« Lorsque ce renouvellement a été accordé, le montant de la compensation maximale, le cas échéant déterminé en application du II de l'article L. 165-1-5, s'applique. » ;

b) L'article R. 165-96 est abrogé ;

c) Il est ajouté un article R. 165-100-1 ainsi rédigé :

« *Art. R. 165-100-1.* – I. – Lorsque le Comité économique des produits de santé envisage de prononcer la pénalité prévue au II de l'article L. 165-1-6, il en informe, par tout moyen permettant de donner date certaine à la réception de cette information, l'entreprise concernée, en lui précisant les motifs pour lesquels une pénalité est envisagée. Dans le délai de vingt jours suivant la réception de cette information, l'entreprise peut adresser des observations écrites au Comité économique des produits de santé ou demander, dans un délai de huit jours suivant cette même réception, à être entendue par lui. En cas de demande d'audition, celle-ci, dont la date est fixée par le Comité, intervient dans un délai qui ne peut être supérieur à quarante-cinq jours suivant la réception de cette demande.

« L'entreprise est tenue de déclarer au Comité, dans le délai de vingt jours mentionné à l'alinéa précédent, les éléments de son chiffre d'affaires nécessaires à la fixation de la pénalité. Passé ce délai, à défaut d'avoir reçu les renseignements complets requis, le Comité économique des produits de santé met en demeure l'entreprise de déférer à la demande précitée sous quinze jours.

« II. – Le Président du Comité économique des produits de santé notifie à l'entreprise, par tout moyen permettant de donner une date certaine de réception, le montant de la pénalité, les motifs qui la justifient, le délai de règlement ainsi que les voies et délais de recours. Le comité communique sa décision à l'organisme de recouvrement compétent.

« Dans un délai d'un mois à compter de cette notification, l'entreprise s'acquitte de la pénalité auprès de l'agent comptable de l'organisme de recouvrement compétent.

« La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Les deux premiers alinéas de l'article L. 137-3 et l'article L. 137-4 sont applicables au recouvrement de cette pénalité.

« III. – L'organisme de recouvrement compétent en application des dispositions de l'article L. 165-1-6 informe le Comité économique des produits de santé des montants perçus. » ;

X. – A l'article R. 315-14, la référence : « L. 162-16-5-1-1 » est remplacée par la référence : « L. 162-16-5-1 ».

Art. 3. – L'article 21 du décret du 19 mars 2007 susvisé est ainsi modifié :

1° Les mots : « temporaires d'utilisation » sont remplacés par les mots : « d'accès précoce et les autorisations d'accès compassionnel » ;

2° Les mots : « à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et à la sous-section 2 de la section 7 » sont remplacés par les mots : « aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du code de la santé publique et aux sous-sections 2 des sections 7 et 7 bis ».

Art. 4. – I. – Les dispositions du présent décret entrent en vigueur le 1^{er} juillet 2021 sous réserve des dispositions mentionnées au présent article.

II. – A. – Pour l'instruction des demandes relatives aux autorisations d'accès précoce mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique déposées entre le 1^{er} juillet et le 31 octobre 2021, le délai mentionné au I de l'article R. 5121-69 du même code et aux articles R. 5121-69-4 et R. 5121-72 de ce code est porté à quatre mois sous réserve des dispositions spécifiques prévues aux C et D du présent II relatives aux autorisations temporaires d'utilisation.

B. – Pour les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte en cours d'instruction par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à la date d'entrée en vigueur du présent décret, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou, le cas échéant, son mandataire, dépose, s'il souhaite effectuer une demande d'accès précoce, un nouveau dossier de demande à compter de la date d'entrée en vigueur du présent décret conformément aux dispositions mentionnées à l'article R. 5121-68 du code de la santé publique.

C. – Les spécialités bénéficiant d'autorisations temporaires d'utilisation de cohorte en cours à la date d'entrée en vigueur du présent décret peuvent faire l'objet, à leur terme, dans l'indication concernée, d'une autorisation au titre de l'accès précoce dans les conditions prévues. Pour ce faire :

1^o Lorsque la date d'échéance de l'autorisation temporaire d'utilisation intervient avant le 1^{er} octobre 2021, le titulaire de l'autorisation présente une demande d'accès précoce au plus tard le 1^{er} août 2021. Par dérogation au I de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, la Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de deux mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 du même code, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 de ce code, être allongé ;

2^o Lorsque cette échéance intervient entre le 1^{er} et 31 octobre 2021, le titulaire de l'autorisation présente cette demande au plus tard deux mois avant celle-ci. Par dérogation au I de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, la Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de deux mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 du même code, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation, au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 de ce code, être allongé ;

3^o Lorsque la date d'échéance de l'autorisation temporaire d'utilisation intervient au-delà du 31 octobre 2021, le titulaire de l'autorisation présente cette demande au plus tard trois mois avant celle-ci. La Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de trois mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 du code de la santé publique, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 du même code, être allongé ;

Si aucune demande n'est déposée dans les délais précités, l'autorisation prend fin à sa date d'échéance. Dans ce cas ou en cas de refus de la Haute Autorité opposé à cette demande, le troisième alinéa du B du IV de l'article 78 de la loi du 14 décembre 2020 susvisée s'applique.

D. – 1^o Pour les spécialités faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte en cours à la date d'entrée en vigueur du présent décret, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été délivrée pour tout ou partie de l'indication de l'autorisation temporaire d'utilisation avant l'entrée en vigueur du présent décret, sans que le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n'ait fixé le terme de cette dernière en application de l'article R. 5121-76 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à la publication du présent décret, et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, souhaite effectuer une demande d'accès précoce, il l'effectue avant le 1^{er} août 2021 quelle que soit la date d'échéance de cette autorisation temporaire. La Haute Autorité de santé rend sa décision, par dérogation au I de l'article R. 5121-69 du même code, dans un délai de deux mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 de ce code, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 du même code, être allongé.

Si aucune demande d'accès précoce n'est déposée dans le délai précité, l'autorisation prend fin à sa date d'échéance, sans préjudice d'une décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui y mettrait fin de manière anticipée. Dans ce cas ou en cas de refus de la Haute Autorité de santé opposé à cette demande, le troisième alinéa du B du IV de l'article 78 de la loi précitée s'applique ;

2^o Pour les spécialités bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dont la date de fin a été fixée en application de l'article R. 5121-76 du code de la santé publique dans sa rédaction antérieure à la publication du présent décret, suite à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour tout ou partie de l'indication bénéficiant de l'autorisation temporaire, par une décision antérieure au 1^{er} juillet 2021 :

- entre le 1^{er} juillet 2021 et le 30 septembre 2021, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire souhaite bénéficier d'un accès précoce, il effectue sa demande avant le 1^{er} août 2021 ;
- entre le 1^{er} octobre et le 31 octobre 2021, lorsqu'il souhaite bénéficier d'un accès précoce, il effectue sa demande deux mois avant la date de fin prévue ;
- au-delà du 31 octobre 2021, lorsqu'il souhaite bénéficier d'un accès précoce, il effectue sa demande trois mois avant la date de fin prévue.

Dans les deux premiers cas, par dérogation au I de l'article R. 5121-69 du même code, la Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de deux mois sans qu'elle puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 de ce code, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 du même code, être allongé.

Dans le troisième cas, la Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de trois mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 du code de la santé publique, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 du même code, être allongé.

Si aucune demande n'est déposée dans ce délai, la prise en charge prend fin à la date de fin de l'autorisation précitée. Dans ce cas ou en cas de refus de la Haute Autorité de santé, le troisième alinéa du B du IV de l'article 78 de la loi précitée s'applique ;

3^o Pour les spécialités faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte en cours à la date d'entrée en vigueur du présent décret, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est délivrée pour tout ou partie de l'indication de l'autorisation temporaire d'utilisation au moins quatre mois avant la date d'échéance de cette

autorisation et postérieurement au 1^{er} juillet 2021 et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, souhaite présenter une demande d'accès précoce, il la présente dans le mois suivant la délivrance de son autorisation de mise sur le marché. La Haute Autorité de santé rend sa décision dans un délai de trois mois sans qu'elle ne puisse, par dérogation au IV de l'article R. 5121-68 et à l'article R. 5121-69-1 du code de la santé publique, suspendre ce délai au-delà de dix jours au total et sans que ce délai ne puisse, par dérogation au deuxième alinéa du I de l'article R. 5121-69 du même code, être allongé.

Si aucune demande d'accès précoce n'est déposée dans le délai précité, l'autorisation prend fin à la date d'échéance de l'autorisation temporaire d'utilisation, sans préjudice d'une décision du directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dans ce cas ou en cas de refus de la Haute Autorité de santé opposé à cette demande, le troisième alinéa du B du IV de l'article 78 de la loi précitée s'applique.

E. – Les dispositions mentionnées au 1^o du II de l'article 1^{er} du présent décret sont applicables aux demandes de prise en charge au titre du II de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale dans sa version antérieure à la publication de la loi du 14 décembre précitée qui sont en cours d'instruction par les ministres de la santé et de la sécurité sociale à la date d'entrée en vigueur du présent décret. Lorsqu'il souhaite bénéficier d'un accès précoce, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou, le cas échéant, son mandataire, dépose, à compter du 1^{er} juillet 2021, un nouveau dossier conformément aux dispositions mentionnées à l'article R. 5121-68 du code de la santé publique.

F. – Pour l'application des majorations mentionnées à l'article R. 163-33 du code de la sécurité sociale, dans sa rédaction résultant du présent décret, aux spécialités pharmaceutiques mentionnées au C du IV de l'article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 susvisée :

1^o Si le premier examen de la demande par le Comité économique des produits de santé en vue de la fixation de son prix ou de son tarif a eu lieu avant le 1^{er} juillet 2021, la première majoration ne s'applique qu'à l'expiration d'un délai de 90 jours à compter du 1^{er} juillet 2021, sans préjudice des éventuelles suspensions en application de l'article R. 163-33 ;

2^o Si le premier examen de la demande par le Comité économique des produits de santé en vue de la fixation de son prix ou de son tarif a eu lieu après le 1^{er} juillet 2021, la première majoration ne s'applique qu'à l'expiration d'un délai de 90 jours à compter de la date de ce premier examen, sans préjudice des éventuelles suspensions en application de l'article R. 163-33 ;

3^o Les majorations mentionnées aux 3^o et 4^o du B du II de l'article L. 162-16-5-1-1 s'appliquent à compter de la date d'entrée en vigueur du présent décret dès lors qu'un avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 a été rendu en application de l'article R. 163-18 il y a moins de cinq ans.

III. – A. – Les dispositions mentionnées au 2^o du II de l'article 1^{er} du présent décret sont applicables aux demandes d'autorisation temporaire d'utilisation nominatives en cours d'instruction par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à la date du 1^{er} juillet 2021. Cette dernière sollicite, en tant que de besoin, les éléments complémentaires nécessaires à l'instruction de ces demandes.

B. – Pour les autorisations temporaires d'utilisation nominatives en cours au 1^{er} juillet 2021, les prescripteurs qui souhaitent poursuivre le traitement à l'échéance de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative effectuent une demande d'autorisation d'accès compassionnel au titre du II de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

C. – Pour les spécialités ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative et prises en charge en application de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale dans sa rédaction antérieure à la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 susvisée au 1^{er} juillet 2021, la prise en charge perdure :

1^o Selon les modalités prévues au 1^o du VI de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale dans sa rédaction résultant de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 susvisée pour les indications correspondant à tout ou partie de l'autorisation de mise sur le marché. Le délai de sept mois mentionné par ces dispositions court à compter du 1^{er} juillet 2021 ;

2^o Selon les modalités prévues au 2^o du VI de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale dans sa rédaction résultant de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 susvisée pour les indications ne correspondant pas à l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité.

IV. – Pour l'application du E du IV de l'article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 susvisée, jusqu'à une date fixée par décret, et au plus tard le 1^{er} janvier 2023, pour une spécialité bénéficiant, dans une indication donnée, de la prise en charge mentionnée à l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale au titre d'un cadre de prescription compassionnelle mentionné au III de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique et, à ce titre, dispensée en officine :

1^o Si la spécialité est exclusivement dispensée en officine, la déclaration prévue au I du R.163-52 du code de la sécurité sociale porte sur l'ensemble du chiffre d'affaires hors taxes de la spécialité ;

2^o Si la spécialité est dispensée en officine et en pharmacie autorisée à délivrer des médicaments au public en application du 1^o de l'article L. 5126-6 du code de la santé publique, la déclaration prévue au I du R. 163-52 du code de la sécurité sociale porte d'une part sur le chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé et d'autre part par celui généré par les officines de la spécialité ;

3^o Dans les deux cas précédents, le chiffre d'affaires hors taxes généré par les officines mentionné au II du même article R. 163-52 du code de la sécurité sociale est considéré comme égal à une fraction du chiffre d'affaires hors

taxes annuel réalisé pour cette spécialité, déterminée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, dans la limite de 10 %.

Art. 5. – Le ministre de l'économie, des finances et de la relance, le ministre des solidarités et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie, des finances et de la relance, chargé des comptes publics, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française et entrera en vigueur immédiatement.

Fait le 30 juin 2021.

JEAN CASTEX

Par le Premier ministre :

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*

OLIVIER VÉRAN

*Le ministre de l'économie,
des finances et de la relance,*

BRUNO LE MAIRE

*Le ministre délégué
auprès du ministre de l'économie, des finances
et de la relance, chargé des comptes publics,*

OLIVIER DUSSOPT