

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2022-164 du 11 février 2022 relatif aux cadres de prescription compassionnelle et modifiant les dispositions du code de la santé publique relatives aux autorisations d'accès précoce et compassionnel

NOR : SSAP2131030D

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

Objet : cadre de prescription compassionnelle et autorisations d'accès précoce et compassionnel.

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

Notice : le décret fixe, dans le cadre de la refonte du 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), les conditions dans lesquelles l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) élabore un cadre de prescription compassionnelle en vue d'encadrer une pratique de prescription hors-autorisation de mise sur le marché (AMM) en prenant notamment en compte les spécificités relatives aux maladies rares. Il précise les conditions dans lesquelles l'ANSM modifie, suspend ou retire ces cadres de prescription compassionnelle. Il précise par ailleurs notamment les responsabilités respectives de l'ANSM et de la Haute Autorité de santé dans la procédure d'octroi et de modification d'une autorisation d'accès précoce des médicaments

Références : le décret est pris en application de l'article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. Ses dispositions ainsi que les dispositions du code de la santé publique qu'il modifie 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 code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12-1 et L. 5121-20 ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu la notification n° 2021/315/F adressée le 31 mai 2021 à la Commission européenne ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. – La section 7 du chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifiée :

1° A l'article R. 5121-69 :

a) Les quatre derniers alinéas du I sont remplacés par cinq alinéas ainsi rédigés :

« II. – Lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° 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. Cet avis est accompagné du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, établis par l'agence sur la base des projets mentionnés à l'article R. 5121-68.

« Lorsque la décision d'autorisation de la Haute Autorité de santé comporte une restriction, au regard des critères visés au I de l'article L. 5121-12 autres que l'efficacité et la sécurité, du périmètre des indications de l'autorisation par rapport aux indications mentionnées dans l'avis conforme de l'agence, cette décision est transmise sans délai à cette dernière en vue de l'adaptation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.

« Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice établis par l'agence sont transmis au demandeur par la Haute Autorité de santé dans le cadre de la communication mentionnée au I.

« 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.

« III. – Lorsque le nombre de demandes est exceptionnellement élevé, le délai mentionné au I est allongé d'un mois. Cette information est communiquée au demandeur. » ;

b) Le I *bis* devient un IV, et le II devient un V ;

2° Au I de l'article R. 5121-69-2 :

a) Le 5° est remplacé par les dispositions suivantes :

« 5° Est accompagné du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données mentionné à l'article R. 5121-70 » ;

b) Il est inséré un 6° ainsi rédigé :

« 6° Comporte en annexe, pour les médicaments mentionnés au 1° du II de l'article L. 5121-12, l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ainsi que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice mentionnés à l'avant-dernier alinéa du II de l'article R. 5121-69. » ;

3° Au II de l'article R. 5121-70 :

a) Au troisième alinéa, le mot : « informations » est remplacé par le mot : « données » et la phrase suivante est ajoutée : « Cette convention est conforme au modèle fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. » ;

b) Il est ajouté un quatrième alinéa rédigé comme suit : « Lorsque le recueil de données est opéré au moyen d'une interface permettant la saisie électronique des données, l'identification et l'authentification permettant l'accès à cette interface sont assurés en utilisant un service dématérialisé désigné par arrêté et mis en œuvre par l'agence mentionnée à l'article R. 6113-33. » ;

4° A l'article R. 5121-72 :

a) Au I :

– au premier alinéa les mots : « et le recueil de données » sont remplacés par les mots : « et de recueil des données », et les mots : « , des éléments relatifs au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et à l'étiquetage » sont supprimés ;

– après le quatrième alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque sa décision de modification conduit à réduire le périmètre des indications de l'autorisation, la Haute Autorité de santé en informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en vue de la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage. » ;

– le cinquième alinéa, devenu le sixième, est remplacé par les dispositions suivantes :

« La décision de modification de l'autorisation d'accès précoce prise par la Haute-Autorité de santé accompagnée, le cas échéant, de la décision de l'agence mettant à jour le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage, est communiquée au titulaire des droits d'exploitation dans un délai de trois mois à compter de la réception de la demande. » ;

b) Après le I, il est inséré un I *bis* ainsi rédigé :

« I *bis*. – Pour les médicaments relevant du 1° du II de l'article L. 5121-12, le directeur général de l'agence peut, à la demande du titulaire des droits d'exploitation, modifier le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage, à l'exclusion de la rubrique concernant l'indication ou les indications thérapeutiques. L'agence transmet sans délai à la Haute Autorité de santé pour information les documents modifiés.

« Le silence gardé par l'agence pendant un délai de deux mois vaut rejet de la demande. » ;

c) Au III :

– au premier alinéa, les mots : « des éléments relatifs au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et à l'étiquetage » sont supprimés ;

– il est ajouté deux alinéas ainsi rédigés :

« Lorsque sa décision de modification conduit à réduire le périmètre des indications de l'autorisation, la Haute Autorité de santé en informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en vue de la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage.

« La décision de modification de l'autorisation d'accès précoce prise par la Haute Autorité de santé accompagnée, le cas échéant, de la décision de l'agence mettant à jour le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage, est communiquée sans délai au titulaire des droits d'exploitation. » ;

d) Après le IV, il est inséré un IV *bis* ainsi rédigé :

« IV *bis*. – Pour les médicaments relevant du 1° du II de l'article L. 5121-12, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, de sa propre initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et après que le titulaire des droits d'exploitation a été invité à fournir ses observations, modifier la décision relative au résumé des caractéristiques du produit, à la notice et à

l'étiquetage, à l'exclusion de la rubrique concernant l'indication thérapeutique. L'agence transmet sans délai à la Haute Autorité de santé pour information les documents modifiés. » ;

5° A l'article R. 5121-73 :

a) Le I est complété par la phrase : « Le site de la Haute Autorité de santé permet d'accéder au résumé des caractéristiques du produit à l'étiquetage et à la notice mentionnés à l'article R. 5121-69, publiés sur le site internet de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. » ;

b) Au II :

- la seconde phrase du 3° est supprimée ;
- il est inséré un 4° ainsi rédigé :

« 4° La dernière version établie par l'Agence des résumés des caractéristiques des produits, des notices et des étiquetages » ;

- le 4° devient le 5° ;

6° Il est ajouté un article R. 5121-73-1 ainsi rédigé :

« *Art. R. 5121-73-1.* – Les mesures prises le cas échéant par le titulaire de l'autorisation d'accès précoce délivrée au titre d'un médicament relevant du 1° du II de l'article L. 5121-12 pour diffuser l'autorisation, ou toute information relative à cette autorisation, auprès des professionnels de santé concernés, ne doivent pas constituer une publicité au sens de l'article L. 5122-1.

« Ces mesures sont soumises à l'avis préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de la Haute Autorité de santé.

« Le projet de mesure est transmis à l'agence et à la Haute Autorité par tout moyen de nature à conférer date certaine à sa réception. Les avis de l'agence et de la Haute Autorité sont réputés rendus en l'absence de réponse au terme d'un délai d'un mois. »

Art. 2. – La section 7 *bis* du chapitre 1^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifiée :

1° A l'article R. 5121-74 :

a) Au 5° du I, après les mots : « à des fins commerciales », sont ajoutés : « , y compris de l'essai clinique mentionné à l'article L. 1124-1, » ;

b) Au a) du 6° du I, après les mots : « une recherche impliquant la personne humaine », sont ajoutés les mots : « , y compris un essai clinique, » ;

2° A l'article R. 5121-74-1 :

a) Au II :

- le 2° est remplacé par les dispositions suivantes :

« 2° Toute information relative aux titres et objectifs des éventuelles recherches impliquant la personne humaine à des fins commerciales, y compris des éventuels essais cliniques, programmées ou en cours pour le médicament concerné, avec le cas échéant leur état d'avancement, 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 » ;

- au 5°, les mots : « à des fins commerciales sont en cours » sont remplacés par les mots : « , y compris des essais cliniques, sont en cours à des fins commerciales » ;

b) Au IV, les mots : « à des fins commerciales en cours » sont remplacés par les mots : « , y compris un essai clinique mentionné à l'article L. 1124-1, en cours à des fins commerciales » ;

3° Au II de l'article R. 5121-74-5 :

- au deuxième alinéa, le mot : « informations » est remplacé par le mot : « données » ;
- au troisième alinéa, le mot : « informations » est remplacé par le mot : « données » et la phrase suivante est ajoutée : « Cette convention est conforme au modèle fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. » ;
- il est ajouté un quatrième alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque le recueil de données est opéré au moyen d'une interface permettant la saisie électronique des données, l'identification et l'authentification permettant l'accès à cette interface sont assurées en utilisant un service dématérialisé désigné par arrêté et mis en œuvre par l'agence mentionnée à l'article R. 6113-33. » ;

4° A l'article R. 5121-74-9 :

a) Au I, les mots : « dans l'indication considérée » sont supprimés ;

b) Au II, après les mots : « à des fins commerciales », sont insérés les mots : « , y compris un essai clinique, » ;

5° Il est ajouté un article R. 5121-74-11 ainsi rédigé :

« *Art. R. 5121-74-11.* – Les mesures prises le cas échéant par le titulaire des droits d'exploitation pour diffuser toute information relative à l'autorisation d'accès compassionnel dont il bénéficie auprès des professionnels de santé concernés ne doivent pas constituer une publicité au sens de l'article L. 5122-1.

« Ces mesures sont soumises à l'avis préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Le projet de mesure est transmis à l'agence par tout moyen de nature à conférer date certaine à sa réception. L'avis de l'agence est réputé rendu en l'absence de réponse au terme d'un délai d'un mois. »

Art. 3. – Après la section 7 bis du chapitre 1^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique, il est insérée une section 7 ter ainsi rédigée :

« *Section 7 ter*

« *Cadres de prescription compassionnelle*

« *Art. R. 5121-76-1.* – Le cadre de prescription compassionnelle mentionné à l'article L. 5121-12-1 a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament, non conforme à son autorisation de mise sur le marché, visant à répondre aux besoins spéciaux des patients concernés. Il peut être établi, en l'absence de médicament autorisé ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage, lorsque les conditions prévues au I et au III de l'article L. 5121-12-1 sont remplies.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut prendre l'initiative de l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle, ou engager cette procédure à la demande du ministre chargé de la santé ou par le ministre chargé de la sécurité sociale.

« *Art. R. 5121-76-2.* – Toute pratique de prescription d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché peut faire l'objet d'un signalement par voie dématérialisée, auprès du directeur général de l'agence, pour lui permettre d'apprécier l'opportunité d'établir un cadre de prescription compassionnelle pour l'indication ou les indications considérées.

« Ces signalements émanent, dans leurs champs d'intervention respectifs :

« 1° De l'Institut national du cancer ;

« 2° Des centres de référence et des centres de compétence au sein de chacune des filières de santé définies au niveau national pour la prise en charge des maladies rares, selon des modalités fixées par un arrêté du ministre chargé de la santé ;

« 3° Des conseils nationaux professionnels compétents mentionnés à l'article L. 4021-3 ;

« 4° De toute association de patients agréée au titre de l'article L. 1114-1.

« Les observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique mentionnés à l'article R. 1413-90 transmettent aux organismes mentionnés aux 1° à 3° ci-dessus, dans des conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, les informations concernant les prescriptions de médicaments non conformes à leur autorisation de mise sur le marché susceptibles de faire l'objet d'un signalement.

« Le signalement est motivé. La position de son auteur sur l'opportunité d'une utilisation du médicament dans l'indication concernée est étayée au regard, notamment, des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur, des publications scientifiques et des données cliniques françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité et les risques de cette utilisation.

« Lorsque l'indication concerne une maladie rare, le signalement des centres de référence et des centres de compétence comprend une première analyse de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation du médicament dans l'indication considérée. Cette analyse tient compte, notamment, des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutiques en vigueur, des travaux conduits par ces centres et de toute donnée qu'ils détiennent.

« Le directeur général de l'agence informe l'auteur du signalement de l'état d'avancement de l'instruction et, au terme de celle-ci, des suites qui lui ont été réservées.

« *Art. R. 5121-76-3.* – Lorsqu'elle envisage d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, par tout moyen de nature à donner date certaine de réception, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, de lui transmettre par voie dématérialisée, dans un délai fixé par l'agence qui ne saurait excéder deux mois, tout ou partie des informations suivantes :

« 1° Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du médicament dans cette indication ;

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

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

« 4° Lorsque le médicament concerné est autorisé dans un autre Etat dans l'indication considérée, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de sécurité ou les documents équivalents ;

« 5° Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché du médicament prises par l'autorité compétente d'un autre Etat dans cette indication ;

« 6° Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat ;

« 7° Le cas échéant, l'intention du titulaire d'engager une recherche impliquant la personne humaine ou de déposer une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché en vue de l'extension des indications thérapeutiques du médicament à la suite du cadre de prescription compassionnelle, ainsi que le calendrier envisagé.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut solliciter des organismes mentionnés aux 1° à 3° de l'article R. 5121-76-2 la transmission de toute autre information de nature à concourir à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament.

« *Art. R. 5121-76-4. – I. –* Sur la base des informations mentionnées à l'article R. 5121-76-3 et des connaissances scientifiques disponibles, ainsi que le cas échéant des éléments transmis en application de l'article R. 5121-76-2, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'indication considérée.

« Si cette évaluation permet de présumer que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets indésirables encourus est favorable, l'agence élabore un projet de cadre de prescription compassionnelle.

« *II. –* Lorsque l'agence n'entend pas déroger à l'obligation d'assortir le cadre de prescription compassionnelle d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients prévu au V de l'article L. 5121-12-1, elle demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet de lui adresser, en vue de la préparation de ce protocole, des propositions portant sur les éléments de ce protocole mentionnés au 1° de l'article R. 5121-76-6.

« Le titulaire ou l'exploitant transmet ces éléments à l'agence par voie dématérialisée dans un délai fixé par l'agence qui ne saurait excéder deux mois.

« *III. –* Le directeur général de l'agence élabore un projet de cadre de prescription compassionnelle répondant aux exigences de l'article R. 5121-76-5 accompagné le cas échéant du projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients répondant aux exigences de l'article R. 5121-76-6. Lorsqu'il envisage, pour une maladie rare, que les centres de référence et de compétence en charge de la pathologie fournissent un appui à la mise en œuvre du protocole, cette éventualité fait l'objet d'une concertation préalable avec ces centres selon des modalités prévues par un arrêté du ministre chargé de la santé.

« Le directeur général de l'agence transmet, par tout moyen de nature à conférer date certaine de réception, les projets mentionnés à l'alinéa précédent au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet. Il indique au titulaire ou à l'exploitant la date envisagée pour l'entrée en vigueur du cadre de prescription compassionnelle.

« Le titulaire ou l'exploitant peut présenter ses observations sur ce projet dans un délai fixé par l'agence qui, sauf urgence, ne saurait être inférieur à un mois.

« Au terme de ce délai, le directeur général de l'agence peut établir le cadre de prescription compassionnelle ainsi que, le cas échéant, le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet est informé de leur publication.

« *Art. R. 5121-76-5. –* Le cadre de prescription compassionnelle établi par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionne notamment, pour chaque médicament :

« 1° L'indication ou les indications thérapeutiques concernées ;

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

« 3° Les effets indésirables ;

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

« Il précise sa durée de validité.

« Il est assorti d'un argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui permettent de présumer que les bénéfices attendus du médicament concerné sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces indications.

« Un cadre de prescription compassionnelle peut concerner plusieurs médicaments et sécuriser leur prescription dans la même indication, sous réserve que leur mécanisme d'action soit similaire.

« *Art. R. 5121-76-6. – I. –* Sauf lorsque l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fait usage de la dérogation mentionnée au V de l'article L. 5121-12-1, le cadre de prescription compassionnelle est assorti d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients. Ce protocole précise notamment :

« 1° Les modalités de suivi des patients et les données à collecter concernant l'efficacité et la sécurité du médicament dans l'indication ou les indications considérées, ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation du médicament ;

« 2° La périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse des données et des informations mentionnées au 1° du présent I ;

« 3° Le rôle de chacun des intervenants pour le suivi des patients et notamment celui des prescripteurs et des pharmaciens et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet.

« *II. –* Chaque rapport périodique de synthèse est établi par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou par l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet par le titulaire. Si le traitement concerne une

maladie rare, le protocole peut prévoir que le rapport est établi avec l'appui des centres de référence et des centres de compétence en charge de la pathologie concernée, selon des modalités fixées par un arrêté du ministre chargé de la santé.

« Le rapport périodique de synthèse 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 susceptible d'affecter 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 dans l'indication ou les indications concernées, tenant compte de l'ensemble des données disponibles.

« Le titulaire ou l'exploitant établit un projet de résumé de chaque rapport, en vue de la publication prévue à l'article R. 5121-76-10, et le transmet à l'agence avec le rapport.

« III. – Les prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des données.

« Le cadre de prescription compassionnelle peut autoriser le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet par le titulaire à sous-traiter, par un contrat écrit, en tout ou partie, le suivi des patients.

« Pour la mise en œuvre du premier alinéa du V de l'article L. 5121-12-1 concernant les établissements de santé, une convention conforme à un modèle fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale est conclue entre chaque établissement concerné et le titulaire, son mandataire ou sous-traitant afin de prévoir les modalités de dédommagement de l'établissement au titre de sa participation au recueil des données.

« Lorsque le recueil de données est opéré au moyen d'une interface permettant la saisie électronique des données, l'identification et l'authentification permettant l'accès à cette interface sont assurées en utilisant un service dématérialisé désigné par arrêté et mis en œuvre par l'agence mentionnée à l'article R. 6113-33.

« *Art. R. 5121-76-7.* – Dès lors qu'un médicament de référence, au sens du 5° de l'article L. 5121-1, ou un médicament biologique de référence, au sens du 15° du même article, fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle, les médicaments du même groupe générique ou du même groupe biologique similaire autorisés postérieurement à l'établissement du cadre de prescription compassionnelle sont réputés couverts par le cadre de prescription compassionnelle. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique ou du médicament biologique similaire ou l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet sont tenus par les obligations résultant de ce cadre ainsi que, le cas échéant, du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients.

« *Art. R. 5121-76-8.* – Le coût du suivi des patients traités est à la charge du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou de l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire. Le titulaire ou l'entreprise organise la collecte des données par les prescripteurs mentionnés à l'article L. 5121-12-1.

« Lorsque le cadre de prescription compassionnelle concerne plusieurs médicaments, le coût du suivi est réparti entre les titulaires des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés ou les entreprises qui en assurent l'exploitation et qui ont été mandatées à cet effet par les titulaires, au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français de chacun de ces médicaments l'année civile antérieure.

« Dans le cas mentionné à l'article R. 5121-76-7, le coût du suivi est réparti, selon les mêmes modalités qu'à l'alinéa précédent, entre les titulaires ou exploitants commercialisant les médicaments d'un même groupe générique ou d'un même groupe biologique similaire.

« *Art. R. 5121-76-9.* – I. – Si des motifs de santé publique l'exigent, en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations, ou si les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 ne sont plus remplies, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut suspendre ou abroger le cadre de prescription compassionnelle.

« Il peut modifier le cadre de prescription compassionnelle pour les mêmes motifs ou lorsqu'il est nécessaire de le mettre à jour en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques ou des conditions d'utilisation du médicament dans l'indication concernée.

« II. – Sauf urgence, le directeur général de l'agence informe de son intention le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné ou l'entreprise en assurant l'exploitation mandatée à cet effet.

« Le titulaire ou l'exploitant sont informés de la publication de la décision du directeur général. Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en sont informés sans délai.

« III. – Lorsqu'un médicament, qu'il s'agisse du médicament qui fait l'objet du cadre de prescription compassionnelle ou d'un autre médicament lorsqu'il a la même substance active, le même dosage et la même forme pharmaceutique, obtient une autorisation de mise sur le marché ou une autorisation d'accès précoce pour une ou plusieurs indications prévues par ce cadre de prescription compassionnelle, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fixe la date à laquelle le cadre de prescription compassionnelle cesse de produire ses effets, pour cette ou ces indications, en fonction du délai nécessaire à la mise à disposition effective du médicament à compter de la notification de la décision d'autorisation à son bénéficiaire. Ce dernier communique les informations nécessaires au directeur général de l'agence.

« *Art. R. 5121-76-10.* – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet :

« 1° Le cadre de prescription compassionnelle initial, le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients et leurs modifications, en indiquant leurs date d'entrée en vigueur et la date à laquelle ils cessent de produire leurs effets ;

« 2° Les résumés des rapports de synthèse périodiques approuvés par le directeur général de l'agence ;

« 3° La liste des médicaments pour lesquels un cadre de prescription compassionnelle n'est pas établi à la suite du signalement de l'un des organismes mentionnés aux 1° à 4° de l'article R. 5121-76-2, dans une indication thérapeutique donnée.

« La liste des médicaments faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle et de ceux pour lesquels ce cadre de prescription a cessé de produire ses effets est publiée sur le site internet du ministère chargé de la santé.

« *Art. R. 5121-76-11.* – Les mesures prises le cas échéant par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation pour diffuser le cadre de prescription compassionnelle ou toute information relative à ce cadre auprès des professionnels de santé concernés ne doivent pas constituer une publicité au sens de l'article L. 5122-1.

« Ces mesures sont soumises à l'avis préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Le projet de mesure est transmis à l'agence par tout moyen de nature à conférer date certaine à sa réception. L'avis de l'agence est réputé rendu en l'absence de réponse au terme d'un délai d'un mois. »

Art. 4. – La section 7 *ter* du chapitre 1^{er} du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique intitulée « Autorisations d'utilisation délivrées par le ministre de la défense » devient la section 7 *quater*.

Art. 5. – Au troisième alinéa de l'article R. 161-78-1 du code de la sécurité sociale, les mots : « I de l'article R. 5121-69 » sont remplacés par les mots : « II de l'article R. 5121-69 ».

Art. 6. – I. – Les conventions visant à mettre en œuvre l'obligation de financement du recueil des données par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation, mentionnée aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du code de la santé publique, en cours à la date de publication du présent décret, sont mises en conformité avec le modèle fixé par les arrêtés mentionnés au troisième alinéa du II de l'article R. 5121-70, au troisième alinéa du II de l'article R. 5121-74-5 et au troisième alinéa du III de l'article R. 5121-76-6, dans leur rédaction issue de ce décret, lors de leur reconduction ou au plus tard le 31 décembre 2022.

II. – L'obligation d'utiliser le service dématérialisé mentionné au dernier alinéa du II de l'article R. 5121-70, au dernier alinéa du II de l'article R. 5121-74-5, et au dernier alinéa de l'article R. 5121-76-6, dans leur rédaction résultant du présent décret, est applicable à compter d'une date fixée par l'arrêté mentionné à ces mêmes dispositions, et au plus tard le 1^{er} septembre 2022.

Art. 7. – 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.

Fait le 11 février 2022.

JEAN CASTEX

Par le Premier ministre :

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*

OLIVIER VÉLAN

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

OLIVIER DUSSOPT

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

BRUNO LE MAIRE