

# Le Journal Officiel

## Lois et Décrets

Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées

### **Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique** (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : *SANP0325028D*

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment l'article 1er et le titre IX ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-8, L. 5121-20 et L. 5124-6 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

#### Article 1

Dans la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), l'article R. 5139 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5139. - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut, par décision motivée indiquant les voies et délais de recours, modifier d'office, suspendre, pour une période ne pouvant pas excéder un an, ou retirer une autorisation de mise sur le marché. Sauf en cas d'urgence, la décision de modification d'office, de suspension ou de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses explications.

« Ces décisions interviennent lorsqu'il apparaît, notamment à la suite de l'évaluation des données mentionnées à l'article R. 5144-2, que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

« L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée par le directeur général de l'agence :

« a) Lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont erronés, que les conditions prévues à la présente section ne sont pas ou ne sont plus remplies ou que les contrôles n'ont pas été effectués ;

« b) Lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues au livre V.

« Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait mentionnés aux trois alinéas précédents ne peut intervenir qu'après communication des griefs au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, dans le cas prévu au b, que si celui-ci, mis en demeure de régulariser la situation du médicament ou du produit, n'a pas donné suite à cette mise en demeure dans le délai fixé par le directeur général de l'agence.

« Sans préjudice de l'application des dispositions du troisième alinéa de l'article R. 5140, la décision de modification d'office, de suspension ou de retrait fait l'objet des autres mesures de publicité que le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé juge nécessaire d'ordonner.

« Lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée, ou lorsqu'une décision de modification d'office le rend nécessaire, le titulaire doit prendre toutes dispositions utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité. Si ces dispositions n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prend toutes mesures appropriées.

« Indépendamment des décisions de modification d'office, de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut interdire la délivrance d'une spécialité pharmaceutique en limitant, le cas échéant, cette interdiction aux seuls lots de fabrication le nécessitant. »

## Article 2

Le chapitre II bis du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est modifié comme suit :

I. - L'article R. 5144-2 est modifié comme suit :

1° Au troisième alinéa est ajoutée une phrase ainsi rédigée :

« Ces informations doivent être analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ; »

2° Le dernier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« L'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation ; il tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance. »

II. - Après le dernier alinéa de l'article R. 5144-3, il est ajouté l'alinéa suivant :

« - pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance. »

III. - L'article R. 5144-4 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5144-4. - Pour l'application du présent chapitre, on entend par :

« - effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;

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

« - effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 ;

« - mésusage : une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du

produit mentionné à l'article R. 5128 ;

« - abus : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;

« - études de sécurité après autorisation de mise sur le marché : une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé. »

IV. - L'article R. 5144-8 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5144-8. - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et les autres Etats membres de la Communauté européenne, notamment au moyen du réseau informatique européen de pharmacovigilance mis en place par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, de tout effet indésirable grave survenu en France susceptible d'être dû à un médicament qui lui a été déclaré ou notifié, en mettant à leur disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient.

« Il informe également l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament concerné de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû au médicament, qui lui a été déclaré ou notifié en mettant à sa disposition, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter de la déclaration ou de la notification, les éléments que celle-ci contient.

« Lorsque le signalement porte sur un produit mentionné à l'article R. 5144-1 autre qu'une spécialité pharmaceutique, il informe le pharmacien qui est responsable de la production ou de la mise sur le marché du produit. »

V. - Après l'article R. 5144-8, il est inséré un article R. 5144-8-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5144-8-1. - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé informe immédiatement l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et les autres Etats membres de la Communauté européenne de tout projet de suspension, de retrait ou de modification d'office d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament fondée sur l'évaluation des données de pharmacovigilance.

« Lorsque le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé suspend, en urgence, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, il en informe immédiatement l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, la Commission européenne et les autres Etats membres, au plus tard le premier jour ouvrable suivant sa décision. »

VI. - L'article R. 5144-10 est modifié comme suit :

1° Au 1°, les mots : « quatre membres de droit » sont remplacés par les mots : « six membres de droit ».

2° Après le sixième alinéa sont ajoutés les deux alinéas suivants :

« Le président de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire ou le membre de la commission qu'il désigne ;

« Le président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes ou le membre de la commission qu'il désigne. »

3° Au 2°, les mots : « trente-deux » sont remplacés par les mots : « trente-trois » et les mots : « une personnalité scientifique proposée par le ministre chargé de la consommation » sont remplacés par les mots : « une personne représentant les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé et une personne représentant les associations de consommateurs proposée par le ministre chargé de la consommation ».

VII. - Le deuxième alinéa de l'article R. 5144-14 est ainsi rédigé :

« 1° De recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé en application de l'article R. 5144-19. »

VIII. - A l'article R. 5144-16, au troisième alinéa, après le mot : « clinique » sont ajoutés les mots : « ou justifiant d'une expérience pratique d'au moins trois ans en matière de pharmacovigilance ».

IX. - L'article R. 5144-17 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5144-17. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 doit disposer en permanence des services d'une personne, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance, et justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité de cette personne sont communiquées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dès sa nomination.

« Cette personne est chargée de :

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

« 2° Préparer les déclarations et rapports mentionnés à l'article R. 5144-20 ;

« 3° Veiller à ce qu'il soit répondu, de manière complète et rapide, aux demandes du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé mentionnées au dernier alinéa de l'article R. 5144-6 ;

« 4° Fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament ou produit, notamment les informations relatives aux études de sécurité après autorisation de mise sur le marché, au volume des ventes ou à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »

X. - L'article R. 5144-18 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5144-18. - Un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé définit les principes des bonnes pratiques de pharmacovigilance auxquels sont soumis les intervenants du système national de pharmacovigilance mentionnés à l'article R. 5144-5. Cet arrêté fixe en outre les modalités de recueil, de vérification et d'évaluation des informations mentionnées à l'article R. 5144-2. »

XI. - L'article R. 5144-20 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5144-20. - I. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 est tenu d'enregistrer et de déclarer sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information :

« - tout effet indésirable grave survenu en France et susceptible d'être dû à ce médicament ou produit, ayant été porté à sa connaissance par un professionnel de santé ;

« - tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, compte tenu notamment de l'existence de publications en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance définies en application de l'article R. 5144-18 ;

« - tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays tiers et susceptible d'être dû à ce médicament ou produit ayant été porté à sa connaissance.

« Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament dont l'autorisation de mise sur le

marché initialement obtenue en France a fait l'objet d'une reconnaissance dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen est tenu de déclarer au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les effets indésirables graves susceptibles d'être dus à ce médicament survenus dans cet autre Etat.

« II. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 est tenu de conserver des informations détaillées relatives à tous les effets indésirables survenus à l'intérieur ou à l'extérieur de la Communauté européenne, et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit.

« III. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 est tenu de transmettre au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, sous la forme d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance, les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament ou produit. Sans préjudice des dispositions de l'article R. 5144-20-2, ce rapport est transmis, accompagné d'une évaluation scientifique de ces risques et bénéfices :

« - immédiatement, sur demande ;

« - semestriellement, durant les deux ans suivant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ou la modification de celle-ci lorsqu'elle est consécutive à un changement de composants, à de nouvelles indications thérapeutiques ou à de nouveaux modes d'administration ;

« - annuellement, pendant les deux années suivantes ;

« - avec la première demande de renouvellement de l'autorisation ;

« - puis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation. »

XII. - L'article R. 5144-20-1 devient l'article R. 5144-20-2.

XIII. - Il est inséré un article R. 5144-20-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5144-20-1. - L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qui informe, en application de l'article L. 5124-6 du présent code, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qu'il a engagé une action pour suspendre la commercialisation d'un médicament ou produit ou le retirer du marché, ou pour en retirer un lot déterminé, indique la teneur des messages de communication, le cas échéant, prévus pour accompagner cette action, ainsi que les modalités de leur diffusion, lorsque la suspension ou le retrait est justifié par un des motifs mentionnés à l'article R. 5139.

« L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 communique en outre immédiatement toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou produit concerné. »

XIV. - L'article R. 5144-21 est modifié ainsi qu'il suit :

Les mots : « rapport de synthèse mentionnés aux articles R. 5144-19 et R. 5144-20 » sont remplacés par les mots : « rapport périodique actualisé de pharmacovigilance mentionné aux articles R. 5144-19 et R. 5144-20 ainsi que la périodicité des déclarations ».

### Article 3

L'article R. 5219-1 est modifié comme suit :

1° Au troisième alinéa, le mot : « abus » est remplacé par les mots : « abus de substance psychoactive

».

2° Au quatrième alinéa, les mots : « abus grave » et « abus légal » sont remplacés respectivement par les mots : « abus grave de substance psychoactive » et « abus légal de substance psychoactive ».

#### Article 4

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées et le secrétaire d'Etat aux petites et moyennes entreprises, au commerce, à l'artisanat, aux professions libérales et à la consommation 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 à Paris, le 29 janvier 2004.

Jean-Pierre Raffarin

Par le Premier ministre :

*Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,*  
Jean-François Mattei

*Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie,*  
Francis Mer

*Le secrétaire d'Etat aux petites et moyennes entreprises,*  
*au commerce, à l'artisanat, aux professions libérales et à la consommation,*  
Renaud Dutreil

---

Les données figurant dans HosmaT sont présentées uniquement pour faciliter l'accès des professionnels à l'information essentielle. Aux fins d'interprétation et d'application, seule fait foi la publication sur papier du *Journal Officiel*.

---

site - <http://www.pharmacovigilance.org>