

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

#### Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante

NOR : AFSP1226229D

**Publics concernés :** fabricants de médicaments de thérapie innovante, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Agence de la biomédecine, agences régionales de santé.

**Objet :** procédure et conditions d'autorisation des établissements fabriquant des médicaments de thérapie innovante.

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

**Notice :** l'article 8 de la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 a adapté la législation nationale au regard des dispositions du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. Le présent décret :

- fixe les conditions d'autorisation des établissements fabriquant des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, utilisés dans un hôpital en France, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale ; les autorisations et les renouvellements d'autorisation sont délivrés pour cinq ans, par l'ANSM, après avis de l'Agence de la biomédecine ;
- définit les conditions dans lesquelles des organismes à but non lucratif et des établissements publics autres que les établissements de santé pourront créer des établissements pharmaceutiques en leur sein pour préparer les médicaments de thérapie innovante qui ne peuvent être préparés que dans des établissements pharmaceutiques et dont l'autorisation de mise sur le marché se fait au niveau communautaire.

**Références :** le présent décret est pris pour l'application de l'article 8 de la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques. Le code de la santé publique modifié par le présent décret peut être consulté, dans sa rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ;

Vu le code de l'environnement, notamment son article R. 533-29 ;

Vu le code de la recherche, notamment son article L. 344-11 ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 4211-9-1, L. 5121-1 (17°) et L. 5124-9-1 ;

Vu la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901 modifiée relative au contrat d'association ;

Vu la loi n° 87-571 du 23 juillet 1987 modifiée sur le développement du mécénat ;

Vu la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations, notamment son article 22 ;

Vu le décret n° 2007-359 du 19 mars 2007 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 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Le chapitre I<sup>er</sup> du titre I<sup>er</sup> du livre II de la quatrième partie du code de la santé publique (Dispositions réglementaires) est complété par une section 8 ainsi rédigée :

« Section 8

« Autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

« Sous-section 1

« Conditions générales d'autorisation

« Art. R. 4211-32. – I. – Les dispositions de la présente section s'appliquent aux catégories d'établissements ou d'organismes définis au deuxième alinéa du présent article qui remplissent les conditions pour bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L. 4211-9-1 pour procéder à la préparation, à la conservation, à la distribution et à la cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1, y compris dans le cadre d'une recherche biomédicale mentionnée à l'article L. 1121-1.

« Peuvent être autorisés à procéder à l'une ou l'autre de ces activités les établissements pharmaceutiques, les établissements de santé, l'Établissement français du sang, le centre de transfusion sanguine des armées ainsi que, lorsque ces établissements, fondations ou associations ont pour objet la santé ou la recherche biomédicale, les établissements publics à caractère scientifique et technologique, les fondations de coopération scientifique régies par les articles L. 344-11 et suivants du code de la recherche, les fondations d'utilité publique régies par la loi n° 87-571 du 23 juillet 1987 sur le développement du mécénat et les associations régies par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901.

« II. – Pour l'application de la présente section, on entend par :

« 1° Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement : les médicaments de thérapie innovante définis au 17° de l'article L. 5121-1 ;

« 2° Cession : le transfert de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement d'un établissement ou d'un organisme autorisé en application de la présente section vers un autre établissement ou organisme autorisé en application de cette même section ;

« 3° Distribution : la mise à disposition d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement sur prescription médicale en vue de son administration à un patient déterminé.

« Art. R. 4211-33. – Les établissements ou organismes qui conservent et distribuent des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement qui leur ont été cédés par un établissement ou un organisme autorisé à préparer, conserver, distribuer ou céder ces produits ne peuvent effectuer ces activités de conservation et de distribution sans y être autorisés dans les conditions prévues par les dispositions de la présente section, à l'exception de celles des articles R. 4211-47 et R. 4211-51 qui ne leur sont pas applicables.

« Ces établissements ou organismes conservent et distribuent les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement dans les conditions de l'autorisation délivrée en application de la présente section aux établissements ou organismes qui leur ont cédé ces produits.

« Sous-section 2

« Procédure d'autorisation

« Art. R. 4211-34. – I. – La demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation d'un établissement ou d'un organisme pour exercer les activités mentionnées à l'article R. 4211-32 portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en trois exemplaires, par la personne morale qui sollicite cette autorisation, sous pli recommandé avec demande d'avis de réception, ou déposée contre récépissé.

« Cette demande précise, pour chaque établissement ou organisme et, le cas échéant, pour chacun des sites de cet établissement ou de cet organisme, les activités pour lesquelles l'autorisation est sollicitée.

« Cette demande est accompagnée d'un dossier justificatif dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et qui comprend :

« 1° L'adresse de l'établissement et les plans des locaux, pour les différentes activités qui y seront pratiquées ;

« 2° Une description précise des équipements et des matériels utilisés pour chacune des activités, y compris ceux relatifs au transport des produits ;

« 3° La liste et la qualification du personnel, notamment celle du directeur et de la personne responsable mentionnée à l'article R. 4211-37, et la nature des missions qui lui sont confiées ;

« 4° La liste des procédures utilisées pour réaliser les différentes activités ;

« 5° Si certaines opérations font l'objet de recours à des tiers :

« a) La liste et les adresses de ces tiers ;

« b) Les conventions ou les projets de conventions passés entre ces tiers et la personne morale sollicitant l'autorisation qui précisent les responsabilités de chacune des parties ;

« 6° Le cas échéant, les informations relatives à la mise en place des procédures pour éviter tout risque de contamination croisée lorsque des activités à finalité thérapeutique et à finalité scientifique sont réalisées dans les mêmes locaux ;

« 7° Lorsque la demande émane d'un établissement de santé, une copie du courrier et de l'avis de réception l'accompagnant, attestant que le ou les directeurs généraux de l'agence régionale de santé où sont implantés les sites de l'établissement ont été informés de la demande d'autorisation de mise en œuvre des activités mentionnées à la présente section ainsi que, le cas échéant, une copie de tout courrier indiquant les observations éventuelles de l'agence régionale de santé sur la mise en œuvre de ces activités.

« II. – A défaut d'un dossier complet, le directeur général fait connaître au demandeur, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, les informations manquantes ou incomplètes en mentionnant le délai imparti pour les fournir.

« Art. R. 4211-35. – Un exemplaire du dossier complet est transmis pour avis par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au directeur général de l'Agence de la biomédecine.

« Le directeur général de l'Agence de la biomédecine transmet son avis au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans un délai de deux mois à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet.

« L'absence de réponse de l'Agence de la biomédecine à l'expiration de ce délai vaut avis favorable de cette agence.

« Art. R. 4211-36. – I. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa décision au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier comportant l'ensemble des pièces mentionnées dans l'arrêté prévu à l'article R. 4211-34.

« Le directeur général peut requérir toute information complémentaire ou procéder à une enquête pour lui permettre de se prononcer sur la demande. Le délai mentionné au précédent alinéa est suspendu à compter de la date à laquelle le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie cette décision jusqu'à réception des informations demandées ou des résultats de l'enquête.

« L'absence de décision à l'expiration du délai de quatre-vingt-dix jours vaut rejet de la demande.

« Les autorisations et les renouvellements d'autorisation d'établissement ou d'organisme sont délivrés pour cinq ans. Ils précisent, notamment, l'adresse de l'établissement ou de l'organisme et le type d'activités autorisées.

« II. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet au directeur général de l'Agence de la biomédecine et au directeur général de l'agence régionale de santé compétente une copie des autorisations accordées.

« III. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé tient à jour la liste des établissements ou organismes autorisés. Cette liste est accessible au public.

### « Sous-section 3

#### « Conditions d'autorisation

« Art. R. 4211-37. – Les établissements ou organismes demandeurs nomment une personne responsable qui s'assure du respect de la réglementation relative à la qualité et à la sécurité des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ainsi qu'une ou plusieurs personnes responsables intérimaires qui se voient confier pour la période de remplacement les mêmes pouvoirs et attributions que ceux qui sont conférés à la personne responsable et les exercent effectivement pendant la durée du remplacement.

« La personne responsable est chargée :

« 1° De garantir que les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont préparés, conservés, distribués ou cédés conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;

« 2° De veiller à la mise en place, à l'évaluation et à l'actualisation du système d'assurance de la qualité dans le respect des règles de bonnes pratiques prévues au troisième alinéa de l'article L. 5121-5 ;

« 3° D'organiser et surveiller l'application du dispositif de pharmacovigilance.

« A l'exception des établissements ou organismes autorisés au titre de l'article R. 4211-33, lorsqu'un établissement ou un organisme est autorisé à exercer les activités prévues à la présente section dans des sites différents, un responsable des activités de site ainsi qu'un responsable intérimaire des activités de site sont désignés par la personne responsable pour chaque site où sont réalisées les activités.

« Le responsable des activités exerce pour chaque site les missions mentionnées aux alinéas précédents sous l'autorité de la personne responsable.

« Art. R. 4211-38. – La personne responsable mentionnée à l'article R. 4211-37, les personnes responsables intérimaires, le responsable des activités de site et le responsable intérimaire des activités de site sont titulaires des diplômes permettant l'exercice de la médecine ou de la pharmacie ou sont titulaires d'un doctorat dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

« Les personnes mentionnées au premier alinéa doivent justifier de titres et travaux et d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans les domaines d'activité définis par la présente section.

« Art. R. 4211-39. – L'établissement ou l'organisme autorisé adresse au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé copie de tout acte portant désignation de la personne responsable mentionnée à l'article R. 4211-37 et de la ou des personnes responsables intérimaires.

« Lorsque la personne responsable ou la personne responsable intérimaire est remplacée temporairement ou définitivement, l'établissement ou l'organisme autorisé communique sans délai au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé le nom et la date de prise de fonctions de la personne responsable désignée.

« *Art. R. 4211-40.* – Pour éviter tout risque de contamination croisée, lorsque des activités de conservation, de préparation et de cession à des fins scientifiques sont réalisées dans les mêmes locaux que ceux dédiés à la préparation, la conservation, la distribution et la cession de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, l'établissement ou l'organisme sollicitant l'autorisation prévoit la mise en place de procédures garantissant le respect des règles d'hygiène et de sécurité ainsi que des circuits séparés selon la finalité de ces activités.

« *Art. R. 4211-41.* – Les établissements ou organismes demandeurs sont tenus de disposer :

« 1° De locaux aménagés, agencés et entretenus conformément aux règles de bonnes pratiques prévues au premier ou au troisième alinéa de l'article L. 5121-5 et, le cas échéant, conformément aux prescriptions de confinement prises en application de l'article L. 532-1 du code de l'environnement ;

« 2° De personnels dont la compétence et la qualification sont conformes à ces règles de bonnes pratiques ;

« 3° De matériels conformes à ces règles de bonnes pratiques permettant de garantir la qualité, la sécurité sanitaire et la traçabilité des médicaments et de réduire autant que possible tout risque pour les patients et le personnel.

« *Art. R. 4211-42.* – I. – Tout établissement ou organisme bénéficiaire de l'autorisation prévue à la présente section met en place, à l'exception des établissements et organismes mentionnés aux II et III, des accords ou des procédures avec un autre ou d'autres établissements ou organismes autorisés au titre de cette section, garantissant qu'en cas d'interruption ou de cessation d'activité, les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et, le cas échéant, les tissus, leurs dérivés, les cellules et les produits intermédiaires y soient transférés.

« Ces accords ou procédures sont transmis au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans un délai de six mois à compter de la notification de l'autorisation ou de son renouvellement.

« II. – En cas d'interruption ou de cessation d'activité, les établissements autorisés pour les activités mentionnées à l'article R. 4211-33 transfèrent les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement non utilisés aux établissements ou organismes qui les leur ont cédés, dès lors que ces derniers sont autorisés pour les activités de conservation et de distribution.

« III. – En cas d'interruption ou de cessation d'activité d'un établissement ou organisme autorisé à préparer des médicaments de thérapie innovante définis dans la présente section et qui sont destinés à être utilisés dans une recherche biomédicale, le promoteur de cette recherche peut soit y mettre fin, soit la poursuivre. S'il décide de la poursuivre, il met en place des accords ou des procédures pour transférer les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement dans un autre ou d'autres établissements ou organismes autorisés au titre de la présente section. Il informe le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé soit de l'arrêt de la recherche, soit du nom de l'établissement ou de l'organisme dans lequel les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont transférés.

#### « *Sous-section 4*

##### « *Règles applicables aux établissements et organismes autorisés*

« *Art. R. 4211-43.* – I. – Sont soumises à autorisation écrite préalable du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les modifications substantielles des activités autorisées en application de la présente section qui sont relatives :

« 1° A la préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;

« 2° Aux types d'activités autorisées ;

« 3° Aux modifications de locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités ;

« 4° A la création de nouveaux locaux dans lesquels sont exercées les activités autorisées.

« II. – La demande d'autorisation de modification est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en deux exemplaires, par la personne morale qui sollicite cette autorisation, sous pli recommandé avec demande d'avis de réception, ou déposée contre récépissé.

« Cette demande précise la nature de la modification sollicitée.

« La demande d'autorisation de modification est accompagnée d'un dossier technique adapté au type de modification sollicitée et dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« A défaut d'un dossier complet, le directeur général fait connaître au demandeur, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, les informations manquantes ou incomplètes, en mentionnant le délai imparti pour les fournir.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa décision au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet.

« Le directeur général peut requérir toute information complémentaire ou procéder à une enquête pour lui permettre de se prononcer sur la demande. Le délai mentionné à l'alinéa précédent est alors suspendu à compter de la date à laquelle le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie cette décision jusqu'à réception des informations demandées ou des résultats de l'enquête.

« L'absence de décision à l'expiration du délai de quatre-vingt-dix jours vaut rejet de la demande de modification.

« III. – La modification de l'autorisation ne prolonge pas la durée de l'autorisation initialement accordée.

« IV. – En cas de modification de l'autorisation initiale, une copie de l'autorisation modifiée est adressée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au directeur général de l'Agence de la biomédecine et aux directeurs généraux des agences régionales de santé concernés.

« Art. R. 4211-44. – I. – Sont soumises à déclaration toutes modifications relatives :

« 1° Au nom ou à l'adresse administrative du siège de l'établissement ou de l'organisme autorisé ;

« 2° A la nomination d'un nouveau directeur de l'établissement ou de l'organisme autorisé ;

« 3° A la mise en œuvre d'un nouvel équipement technique, y compris d'un nouveau logiciel médico-technique utilisé pour la traçabilité des produits liés aux activités ;

« 4° Aux tiers et aux conventions passées avec ces tiers telles que prévues au 5° de l'article R. 4211-34.

« Dans le mois qui suit leur mise en œuvre, les modifications sont déclarées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par la personne morale titulaire de l'autorisation prévue à la présente section.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fait connaître son opposition motivée à cette modification ou procède, le cas échéant, à l'actualisation de l'autorisation, dans un délai de trois mois à compter de la déclaration mentionnée au premier alinéa.

« II. – L'actualisation de l'autorisation ne prolonge pas la durée de l'autorisation initialement accordée.

« III. – En cas d'actualisation de l'autorisation, une copie de l'autorisation actualisée est adressée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au directeur général de l'Agence de la biomédecine et aux directeurs généraux des agences régionales de santé concernés.

« Art. R. 4211-45. – Les modifications autres que celles mentionnées aux articles R. 4211-43 et R. 4211-44 sont déclarées dans le rapport d'activité annuel prévu à l'article R. 4211-47.

« Art. R. 4211-46. – En cas de non-respect des dispositions législatives et réglementaires ou des conditions de l'autorisation, la suspension, dont la durée ne peut excéder un an, et le retrait de l'autorisation sont prononcés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Ces décisions peuvent concerner tout ou partie de l'activité autorisée et ne peuvent intervenir qu'après que l'intéressé a été informé de la nature des manquements constatés et mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé.

« Les décisions de suspension et de retrait sont publiées par extrait au *Journal officiel* de la République française.

« Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet au directeur général de l'Agence de la biomédecine et aux directeurs des agences régionales de la santé concernées les mesures de suspension ou de retrait qu'il a prononcées.

« Art. R. 4211-47. – L'établissement ou l'organisme autorisé adresse au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et au directeur général de l'Agence de la biomédecine ainsi que, le cas échéant, au directeur général de l'agence régionale de santé un rapport d'activité annuel contenant notamment toute information nécessaire à l'évaluation de l'ensemble des activités pour lesquelles il est autorisé.

« La forme et le contenu de ce rapport sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

« Art. R. 4211-48. – Les établissements ou les organismes autorisés établissent et tiennent à jour la liste complète des conventions qu'ils concluent avec les tiers dont l'intervention a une influence sur la qualité et la sécurité des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement. Ils tiennent ces conventions à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et des inspecteurs mentionnés à l'article L. 5313-1.

« Art. R. 4211-49. – Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont distribués, sous la responsabilité de la personne responsable mentionnée à l'article R. 4211-37 ou, le cas échéant, du responsable des activités de site mentionné au même article, à un praticien identifié, sur la base d'une prescription médicale nominative.

« Ils ne peuvent être distribués que s'ils sont reconnus conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaire prises en application de l'article L. 1211-6, s'ils ont été préparés et conservés conformément aux règles de bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 et s'ils sont reconnus conformes aux exigences mentionnées dans l'autorisation accordée en application de la section 17 du chapitre I<sup>er</sup> du titre II du livre I<sup>er</sup> de la cinquième partie du code de la santé publique.

« Art. R. 4211-50. – Les établissements et les organismes autorisés mettent en place une procédure de retrait des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement conforme aux règles de bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 et comprenant une description des responsabilités et des mesures à prendre.

« La personne responsable entreprend et coordonne les actions nécessaires. Elle notifie sans délai au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute mesure de retrait. Elle adresse une copie de cette notification au directeur général de l'Agence de la biomédecine.

« Art. R. 4211-51. – Un établissement ou un organisme autorisé peut céder à un autre établissement ou organisme autorisé des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement en vue de leur conservation et de leur distribution ou des composants de ces médicaments en vue de leur préparation par ce second établissement ou organisme.

« Ne peuvent être cédés en vue d'être distribués que les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaire prises en application de l'article L. 1211-6, préparés conformément aux règles de bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 et répondant aux exigences mentionnées dans l'autorisation prévue au 17° de l'article L. 5121-1.

« Ne peuvent être cédés en vue d'être préparés par l'établissement ou l'organisme à qui ils sont cédés, dans les conditions prévues par des conventions entre les deux établissements ou organismes, que les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ou des composants de ces médicaments conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaire prises en application de l'article L. 1211-6 et préparés conformément aux règles de bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5.

#### « Sous-section 5

##### « Modalités d'application aux hôpitaux des armées et au centre de transfusion sanguine des armées

« Art. R. 4211-52. – Pour l'application des dispositions des sous-sections 1 à 4, les hôpitaux des armées sont regardés comme des établissements de santé et le ministre de la défense exerce, vis-à-vis d'eux et vis-à-vis du centre de transfusion sanguine des armées, les attributions du directeur général de l'agence régionale de santé. »

**Art. 2. – I. –** Les établissements ou organismes titulaires, avant la date de publication du présent décret, d'autorisations délivrées en application des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9 et qui préparent des produits qui répondent aux définitions des médicaments de thérapie innovante prévues par le 17° de l'article L. 5121-1 déposent auprès du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé la demande d'autorisation prévue à l'article R. 4211-34 dans un délai de six mois à compter de la publication du présent décret.

II. – Les établissements ou organismes mentionnés au I se mettent en conformité, au plus tard le 31 décembre 2013, avec les conditions de la décision d'autorisation qui leur aura été notifiée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

III. – Les établissements ou organismes mentionnés au I qui n'ont pas déposé de demande d'autorisation ne peuvent poursuivre au-delà du 31 décembre 2013 l'activité pour laquelle ils avaient été autorisés en application des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9.

IV. – Les établissements ou organismes mentionnés aux I et II qui avaient sollicité une autorisation de modification de leur activité avant la publication du présent décret peuvent se voir accorder cette autorisation de modification sur la base des obligations qui étaient en vigueur à la date de l'obtention de l'autorisation initiale. Ils ne peuvent poursuivre leur activité au-delà du 31 décembre 2013.

V. – Les personnes satisfaisant aux conditions définies à l'article R. 4211-38 ayant, à la date de la publication du présent décret, deux ans d'expérience acquise dans les établissements ou organismes autorisés en application des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9 sont considérées comme remplissant la condition d'expérience pratique requise par cet article pour être nommées en qualité de personne responsable.

**Art. 3. –** Le chapitre I<sup>er</sup> du titre II du livre I<sup>er</sup> de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° La section 17 devient la section 18 ;

2° L'article R. 5121-209 devient l'article R. 5121-217 ;

3° La section 17 est ainsi rédigée :

#### « Section 17

##### « Conditions d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

« Art. R. 5121-209. – Pour l'application de la présente section, on entend par médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement les médicaments de thérapie innovante mentionnés au 17° de l'article L. 5121-1.

« Art. R. 5121-210. – I. – La demande d'autorisation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement est accompagnée d'un dossier dont le contenu est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui comprend :

- « 1° Le nom du médicament et sa composition ;
- « 2° Un résumé des informations relatives au produit, le projet d'étiquetage et de notice ;
- « 3° Le nombre prévu de patients concernés par le médicament ;
- « 4° Des informations concernant les tissus et cellules prélevés ainsi que les produits et matériels entrant en contact avec eux ;
- « 5° Les données relatives à la qualité du médicament concernant la substance active et le produit fini, y compris les contrôles mis en œuvre ;
- « 6° Les résultats des essais précliniques ;
- « 7° Les indications thérapeutiques proposées et, le cas échéant, les résultats des essais cliniques justifiant de l'utilisation thérapeutique du médicament ;
- « 8° La posologie, la forme pharmaceutique et les modes et voies d'administration ;
- « 9° La description du système de pharmacovigilance sur la base des dispositions de pharmacovigilance prévues pour cette catégorie de médicaments ;
- « 10° Les éléments du plan de suivi de l'efficacité et de la sécurité des patients envisagé ;
- « 11° Les établissements de santé publics ou privés dans lesquels le médicament peut être administré.

« II. – Lorsque la demande porte sur un médicament combiné de thérapie innovante préparé ponctuellement incorporant un ou plusieurs dispositifs mentionnés à l'article L. 5211-1, le dossier comprend en outre :

- « 1° La destination du ou des dispositifs telle que définie au 1° de l'article R. 5211-4 ;
- « 2° Les spécifications de conception, y compris les normes appliquées et les résultats de l'analyse de risque ;
- « 3° Lorsque les normes mentionnées à l'article R. 5211-18 ne sont pas appliquées entièrement, la description des solutions adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles mentionnées aux articles R. 5211-21 et suivants, qui s'appliquent au produit.

« III. – Lorsque les essais cliniques n'ont pas pu être réalisés, le demandeur apporte, en outre, les justifications suivantes :

- « 1° Les raisons pour lesquelles les essais cliniques n'ont pu être réalisés ;
- « 2° Il n'existe pas, au moment de la demande d'autorisation, de traitement approprié pour améliorer l'état du patient et le traitement en cause apparaît comme la seule chance de lui éviter une issue fatale à court terme ;
- « 3° Le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 a reçu du médecin prescripteur une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical ;
- « 4° Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et l'état des connaissances scientifiques laisse préjuger de son efficacité et sa sécurité ;
- « 5° Les données de sécurité et d'efficacité éventuellement disponibles.

« IV. – La demande d'autorisation est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par lettre recommandée, avec demande d'avis de réception ou déposée contre récépissé, par les établissements ou organismes autorisés en application des articles L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1.

« V. – Les dispositions de la section 2 du chapitre III du titre III du livre V du code de l'environnement sont applicables aux médicaments préparés ponctuellement lorsqu'ils comportent en tout ou en partie des organismes génétiquement modifiés.

« Art. R. 5121-211. – Le dossier de demande d'autorisation est réputé complet si, dans un délai d'un mois à compter de sa réception, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n'a pas fait connaître au demandeur, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, la liste des pièces manquantes ou incomplètes.

« Lorsque les pièces indispensables à l'instruction de la demande sont manquantes ou incomplètes, le directeur général de l'agence fixe le délai dans lequel ces pièces doivent être fournies.

« Art. R. 5121-212. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa décision au demandeur dans un délai maximum de cent vingt jours à compter de la date de réception du dossier complet. L'absence de décision à l'expiration du délai prévu vaut rejet de la demande.

« Si le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que des informations complémentaires sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, il peut interrompre l'examen de celle-ci jusqu'à réception des informations manquantes, dans la limite d'un délai de six mois. Il doit dans ce cas notifier au demandeur les motifs de cette interruption et lui préciser le délai au terme duquel ces informations doivent lui être adressées.

« Lorsque le médicament de thérapie innovante est composé en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé recueille l'accord du ministre chargé de l'environnement et l'avis du Haut Conseil des biotechnologies dans les conditions prévues aux quatrième et cinquième alinéas de l'article R. 533-29 du code de l'environnement.

« *Art. R. 5121-213.* – L'autorisation peut être soumise à des conditions particulières impliquant l'obligation pour le bénéficiaire de l'autorisation de mettre en œuvre un plan de suivi de l'efficacité et de la sécurité du médicament, comportant le recueil périodique d'informations concernant l'efficacité et les effets indésirables ainsi que la transmission de ces informations au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« *Art. R. 5121-214.* – Les modifications ayant un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament font l'objet d'une demande d'autorisation. Cette demande est accompagnée d'un dossier technique dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« La décision du directeur général de l'agence intervient dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception du dossier complet. L'absence de décision à l'expiration du délai vaut rejet de la demande.

« Tout autre projet de modification fait l'objet d'une demande d'autorisation et est réputé autorisé si le directeur général de l'agence ne s'est pas prononcé dans un délai de soixante jours à compter de la date de réception de la demande.

« En cas de refus de la modification, l'autorisation initiale demeure si ce refus n'est pas de nature à remettre en cause cette autorisation.

« *Art. R. 5121-215.* – En cas de non-respect des prescriptions législatives et réglementaires, des conditions d'octroi ou de suivi de l'autorisation mentionnées aux articles R. 5121-212 et R. 5121-213, ou lorsqu'il apparaît, notamment à la suite de l'évaluation, que le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament n'est pas favorable ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou en cas de danger pour la santé publique l'autorisation peut être suspendue ou retirée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« Sauf en cas d'urgence tenant à la sécurité des personnes, la décision de suspension ou de retrait d'une autorisation ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à présenter ses observations dans un délai déterminé par le directeur général de l'agence.

« La suspension de l'autorisation est prononcée soit pour une durée n'excédant pas un an lorsque le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament n'est pas favorable ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou en cas de danger pour la santé publique, soit jusqu'à mise en conformité, en cas d'infraction aux dispositions législatives ou réglementaires ou en cas de non-respect des conditions d'octroi et de suivi de l'autorisation.

« *Art. R. 5121-216.* – L'Agence de la biomédecine est informée des décisions prises en application de l'article R. 5121-212. »

**Art. 4.** – Aux deuxième, quatrième et sixième alinéas du II de l'article 21 du décret du 19 mars 2007 susvisé, les mots : « aux 8°, 9°, 10°, 12° et 13° » sont remplacés par les mots : « aux 8°, 9°, 10°, 12°, 13° et 17° ».

**Art. 5.** – Le chapitre IV du titre II du livre I<sup>er</sup> de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° L'article R. 5124-1 est remplacé par les dispositions suivantes :

« *Art. R. 5124-1.* – Les dispositions du présent chapitre sont applicables aux entreprises, organismes et établissements publics mentionnés aux articles L. 3135-1, L. 5124-2, L. 5124-7, L. 5124-8, L. 5124-9-1 ainsi qu'à leurs établissements pharmaceutiques. » ;

2° Au premier alinéa de l'article R. 5124-4, après le mot : « distribuent », sont ajoutés les mots : « , à l'exception des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement mentionnés au 17° de l'article L. 5121-1 » ;

3° L'article R. 5124-16 est ainsi modifié :

a) Il est inséré après le quatrième alinéa un alinéa ainsi rédigé :

« Dans les établissements pharmaceutiques créés au sein d'établissements publics ou organismes à but non lucratif en application de l'article L. 5124-9-1 afin de réaliser des activités portant sur les médicaments de thérapie innovante, les personnes remplissant les conditions mentionnées à l'article L. 4221-1 justifiant d'une expérience pratique d'une durée d'au moins deux ans acquise en qualité de personne responsable ou en tant que personne responsable des activités au sens de l'article R. 1243-12 dans un ou plusieurs établissements ou organismes autorisés au titre des articles L. 1243-2 et L. 4211-8 sont considérées comme remplissant les conditions d'expérience pratique requises pour être nommées en qualité de pharmacien responsable ou de pharmacien responsable intérimaire » ;

b) Au cinquième alinéa, qui devient le sixième, les mots : « produits cellulaires à finalité thérapeutique qui sont des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel » sont remplacés par les mots : « médicaments de thérapie innovante » ;

4° Au premier alinéa de l'article R. 5124-23, la référence : « R. 5124-28 » est remplacée par la référence : « R. 5124-28-1 » ;

5° Il est inséré un article R. 5124-28-1 ainsi rédigé :

« *Art. R. 5124-28-1.* – Dans les établissements pharmaceutiques créés au sein des établissements publics et des organismes à but non lucratif en application de l'article L. 5124-9-1, le représentant légal de la personne morale concernée désigne, en même temps que le pharmacien responsable, un ou plusieurs pharmaciens responsables intérimaires.

« Lorsqu'un établissement ou un organisme fabrique des médicaments de thérapie innovante dans plusieurs établissements, le représentant légal de la personne morale concernée désigne un pharmacien délégué ainsi qu'un ou plusieurs pharmaciens délégués intérimaires qui exercent leur mission sous l'autorité du pharmacien responsable.

« Au sein de l'Etablissement français du sang, le pharmacien responsable a autorité sur les directeurs des établissements de transfusion sanguine pour l'exercice de cette mission. » ;

6° Au 1° de l'article R. 5124-30, la référence : « R. 5124-28 » est remplacée par la référence : « R. 5124-28-1 » ;

7° A l'article R. 5124-34, il est ajouté un 5° ainsi rédigé :

« 5° Dans les organismes ou établissements mentionnés à l'article L. 5124-9-1 :

« *a)* Dans les établissements publics à caractère administratif autres que les établissements de santé et dans les établissements publics à caractère scientifique et technologique, un des membres du conseil d'administration ou, à défaut, la personne désignée par le représentant légal de la personne morale concernée ;

« *b)* Dans les établissements publics à caractère industriel et commercial, un des membres du conseil d'administration ;

« *c)* Dans les groupements d'intérêt public, le directeur ou une personne désignée par l'assemblée générale ou le conseil d'administration ;

« *d)* Dans les fondations d'utilité publique à conseil d'administration, régies par la loi n° 87-571 du 23 juillet 1987 modifiée sur le développement du mécénat, le président du conseil d'administration ou un autre membre du bureau ;

« *e)* Dans les fondations d'utilité publique à conseil de surveillance et directoire, régies par la loi n° 87-571 du 23 juillet 1987 précitée, le président du conseil de surveillance ou le président du directoire ou un autre membre du directoire ;

« *f)* Dans les fondations de coopération scientifique, régies par les articles L. 344-11 et suivants du code de la recherche, le président ou un autre membre du conseil d'administration de la fondation ;

« *g)* Dans les associations régies par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901 modifiée relative au contrat d'association, le président élu par l'assemblée générale ou un autre membre du bureau de l'association ou l'une des personnes chargées de la direction » ;

8° Au premier alinéa de l'article R. 5124-35, la référence : « R. 5124-28 » est remplacée par la référence : « R. 5124-28-1 » ;

9° Au deuxième alinéa de l'article R. 5124-49, après les mots : « L. 5121-8 », sont ajoutés les mots : « , d'une autorisation de médicament de thérapie innovante mentionnée au 17° de l'article L. 5121-1, ».

**Art. 6.** – I. – Les établissements ou organismes titulaires, à la date de publication du présent décret, d'autorisations délivrées en application des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9 du code de la santé publique et qui préparent des produits qui répondent à la définition des médicaments de thérapie innovante telle que mentionnée à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, déposent, avant le 31 décembre 2013, la demande d'autorisation prévue à l'article R. 5124-6. Ils peuvent continuer leurs activités jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

II. – Les établissements ou organismes mentionnés au I qui n'ont pas déposé de demande d'autorisation ne peuvent poursuivre au-delà du 31 décembre 2013 l'activité pour laquelle ils avaient été autorisés en application des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9 du même code.

III. – Les établissements ou organismes mentionnés au présent article qui avaient sollicité une autorisation de modification de leur activité avant la publication du présent décret peuvent se voir accorder cette autorisation sur la base des obligations qui étaient en vigueur à la date de l'obtention de l'autorisation initiale. Ils ne peuvent poursuivre leur activité au-delà du 31 décembre 2013.

**Art. 7.** – La ministre des affaires sociales et de la santé, la ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie et le ministre de la défense 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 6 novembre 2012.

JEAN-MARC AYRAULT

Par le Premier ministre :

*La ministre des affaires sociales  
et de la santé,*

MARISOL TOURAINE

*La ministre de l'écologie,  
du développement durable  
et de l'énergie,*

DELPHINE BATHO

*Le ministre de la défense,*

JEAN-YVES LE DRIAN