UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2003 N°

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme Amélie BRIFFAUD CLOUET

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2003

La place des affaires réglementaires au sein d'un laboratoire exploitant pharmaceutique

Président : Mr PEGON Yves, Professeur de Chimie analytique
Directeur de Thèse : Mr PATRICE Thierry, Professeur de Physiologie
Membres du jury : Mr BIARD Jean-François, Professeur de Pharmacognosie
et Mr CLERFEUILLE Fabrice, Maître de conférence, IAE de Nantes

La place des affaires réglementaires au sein d'un laboratoire exploitant pharmaceutique

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Thierry Patrice qui, en tant que directeur de thèse, m'a encadrée dans ce travail.

Je remercie également le Président du jury, Monsieur Pegon, d'avoir accepté de présider cette assemblée.

Tous mes remerciements aux membres du jury, Messieurs Biard et Clerfeuille pour le temps qu'ils ont bien voulu m'accorder.

Enfin je remercie Madame Isabelle Husson, pharmacien responsable d'Orion Pharma SA, et Directrice du département des Affaires Réglementaires, pour m'avoir soutenue dans ce projet.

A Steven

A mes parents

Avertissement

Les sources de droit étant en perpétuelle évolution, je tiens à préciser que ce travail, réalisé sur plusieurs mois, s'est basé sur les textes en vigueur au moment de sa rédaction.

Ainsi le remaniement du Code de la santé publique entrepris en mai 2003 est intervenu en fin d'élaboration de ce travail.

En conséquent, je remercie le lecteur de bien vouloir ce reporter, lorsque nécessaire aux tables de concordance des textes législatifs et réglementaires jointes en annexe de cette thèse.

La place des affaires réglementaires au sein d'un laboratoire exploitant pharmaceutique

Sommaire

Introduction

I. La place d'un laboratoire exploitant pharmaceutique parmi les acteurs de l'industrie du médicament en France....13

A. Le secteur pharmaceutique français....13

1. Un secteur en pleine évolution....13
2. Les grandes caractéristiques de ce secteur....15

B. Les acteurs du circuit du médicament en France....17

1. L'ouverture d'établissement et la responsabilité pharmaceutique....19
   a) Les conditions d'ouverture d'un établissement pharmaceutique....19
   b) Le statut de pharmacien responsable....21
2. Le laboratoire pharmaceutique fabricant....23
3. L'exploitant pharmaceutique....24
   a) Les missions de l'exploitant....24
   b) Le choix de la structure d'exploitation....25
4. Le dépositaire....27
5. L'établissement importateur....27
6. Le grossiste-répartiteur....28
7. Les établissements habilités à délivrer les médicaments....29
   a) Les pharmacies françaises ou la dispensation sur mesure....29
      (1) L'officine de ville....30
      (2) La pharmacie hospitalière....31
   b) Les chaînes de pharmacie et les e-pharmacies, vers une dispensation standardisée et par correspondance....31

II. La place du département des affaires réglementaires au sein d'un exploitant....33

A. L'« Intelligence réglementaire »....34

1. Les sources du droit de la santé....34
   a) Les textes internationaux....34
   b) Les textes européens....36
      (1) Les Traités, textes et réglementations en vigueur....36
      (2) La réforme de la législation pharmaceutique européenne....37
   c) Les textes nationaux....38
   d) Lois et accords régissant les relations entre l'industrie pharmaceutique et les autorités....40
      (1) L'accord-cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament....40
      (2) La loi de financement de la sécurité sociale....41
2. La veille réglementaire et juridique....42
   a) Les outils de veille réglementaire....43
   b) Les outils de veille juridique....44

(1) Les moyens de recours pour rupture de légalité interne....45
(2) Les moyens de recours pour rupture de légalité externe....46
B. Les relations avec le département médical....48
1. La veille médicale et épidémiologique....48
2. La gestion des essais cliniques....51
3. La pharmacovigilance....52
(1) La pharmacovigilance en Europe....53
(2) La pharmacovigilance en France....54
C. Les relations avec les autorités compétentes....59
1. L'enregistrement des produits pharmaceutiques....59
a) Les procédures d'enregistrement....59
(1) Les procédures communautaires....60
(2) La procédure nationale....66
(3) Les procédures d'enregistrement en dehors de l'union européenne....67
b) La gestion des dossiers d'AMM....67
(1) La demande d'AMM....67
(2) Les variations du dossier d'AMM....69
(3) Le renouvellement de l'AMM....71
c) La gestion des dossiers d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) 72
2. La demande de prix et de remboursement....75
a) Dépôt du dossier de transparence....75
b) Dépôt du dossier économique....77
c) Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables....78
(1) Inscription initiale sans limite de durée....78
(2) Inscription initiale pour une durée limitée....78
(3) Réinscription de gammes....79
3. Les dossiers publicitaires....79
a) Le dépôt des dossiers publicitaires....79
b) Le rôle des affaires réglementaires en cas de sanctions publicitaires 80
(1) Les sanctions administratives....80
(2) Les sanctions pénales....83
D. Assurance Qualité....84
1. La gestion des procédures qualité....84
2. Les Audits....86
a) La méthodologie de l'audit....87
(1) Les objectifs de l'audit....87
(2) Définition du champ de l'audit....87
(3) Définition du référentiel de l'audit....88
(4) Définition des étapes de l'audit....88
3. La gestion des ruptures de stocks....88
E. Les relations avec le dépositaire....90
1. Les systèmes de codification des médicaments....90
a) Les codes numériques : numéro d'AMM, code CIP et code UCD....91
b) Le code à barres....92
c) Les codes de classes thérapeutiques....93
2. La gestion des arrivages....94
3. La gestion des stocks....95

a) Définition des qualités de stockage 95
b) Les opérations pharmaceutiques 96
(1) Les ordres de transfert 96
(2) Les ordres de libération 97
(3) Les ordres de vignetage et d'étiquetage 97
4. La gestion des mises en place 98
a) Les modalités préalables à toute mise en place 98
b) Information préalable des grossistes-répartiteurs 99
c) Validation des quantités par les grossistes 100
d) Expédition de la mise en place 100
e) Suivi de la mise en place 101
5. La gestion des retours et réclamations clients 101
F. Les relations avec le département marketing 102
1. Le marketing d'étude 103
a) La veille concurrentielle et commerciale 103
(1) Les sources d'information externes 104
(2) Les sources internes 105
b) L'analyse du marché et de l'impact des campagnes promotionnelles 105
2. Le marketing stratégique 107
a) Le plan marketing 107
b) Le mix produit 108
(1) La variable produit 108
(2) La variable prix 109
(3) La variable promotion 111
(4) La variable distribution 112
3. Le marketing opérationnel 113
a) La validation du packaging 113
(1) Validation du design du projet de conditionnement 113
(2) Validation réglementaire du projet de conditionnement 114
b) La validation de la publicité 119
(1) Le circuit de validation des documents publicitaires 119
(2) Les critères de validation 122
G. Les relations avec le département des ventes 126
1. La formation du réseau 127
2. La gestion des échantillons gratuits de médicaments 128
a) La gestion logistique des échantillons 128
b) La gestion réglementaire des échantillons 129
3. L'application de la loi anti-cadeaux 131
a) Les professionnels concernés 132
b) Les entreprises concernées 132
c) Les sanctions 133
d) Le renforcement des dispositions législatives de 1993 par la loi sur les droits des malades 133
e) Les DMOS en pratique 135
(1) Les déclarations des réunions 135
(2) Les déclarations des invitations à des Congrès 136
(3) Les déclarations des dons aux associations 136

(4) Les déclarations d'achat d'ouvrages ou abonnements à des revues médicales 137
H. Les Retraits de lot 139

Conclusion

Bibliographie

Tables des illustrations : tableaux, graphiques et figures

Annexes

Sommaire des Annexes

Annexe 1 : La chaîne de valeur type d'une entreprise selon M. Porter appliquée à l'industrie pharmaceutique

Annexe 2 : Etapes de la procédure de codécision

Annexe 3 : Plan réglementaire de lancement d'un médicament

Annexe 4 : Circuit de distribution des échantillons gratuits de médicaments

Annexe 5 : Procédure de remise d'échantillons gratuits de médicaments

Annexe 6 : Tableau récapitulatif des déclarations DMOS

Annexe 7 : Les acteurs d'un essai clinique

Annexe 8 : Fiche CIOMS-I

Annexe 9 : Circuit de déclaration d'un effet indésirable grave

Annexe 10 : Les étapes de la procédure de reconnaissance mutuelle

Annexe 11 : Notice to Applicant

Annexe 12 : Organisation du CTD

Annexe 13 : Avis aux demandeurs d'AMM des médicaments çà usage humain

Annexe 14 : Procédure de demande de prix et de remboursement

Annexe 15 : Pièces requises pour une demande de renouvellement d'inscription ou de réinscription sur la liste des médicaments remboursables

Annexe 16 : Pièces nécessaires au dépôt de dossier de publicité à destination des professionnels

Annexe 17 : Pièces nécessaires à la demande de visa de publicité à destination du grand public

Annexe 18 : Circulation de l'information en interne en cas d'interdiction de publicité ou de mise en demeure de modifier une publicité

Annexe 19 : Les règles de l'assurance qualité

Annexe 20 : Tableau d'état des lieux des archives de documents publicitaires

Annexe 21 : Procédure d'arrivage des produits chez le dépositaire

Annexe 22 : Circuit de stockage et de distribution des produits finis

Annexe 23 : Caractéristiques de la vignette

Annexe 24 : Fiche nouveau produit

Annexe 25 : Tables de concordance

Annexe A : Signatures

Annexe C : Dernière page (résumé de la thèse)

Cette thèse comporte un volume.
Un cédérom de cette thèse est archivé à la bibliothèque universitaire de la faculté de pharmacie de Nantes.

Introduction

Ma fonction de pharmacien assistant au sein du département des affaires réglementaires d'un laboratoire exploitant pharmaceutique, me permet d'appréhender l'ensemble des activités dont ce département a la responsabilité ainsi que les rôles joués par les différents services présents au sein d'un laboratoire. En effet, les missions confiées au service réglementaire sont loin d'être cloisonnées. Les échanges et collaborations avec les autres départements visant à l'atteinte d'objectifs communs sont multiples. De nombreux acteurs interviennent à chaque stade de l'enregistrement, de la commercialisation ou de la distribution des médicaments dont l'entreprise est l'exploitante. C'est pourquoi j'ai choisi de présenter la place du département des affaires réglementaires sous l'angle des interactions entre ce département et les autres services clefs du laboratoire ainsi que les interlocuteurs externes à l'entreprise.

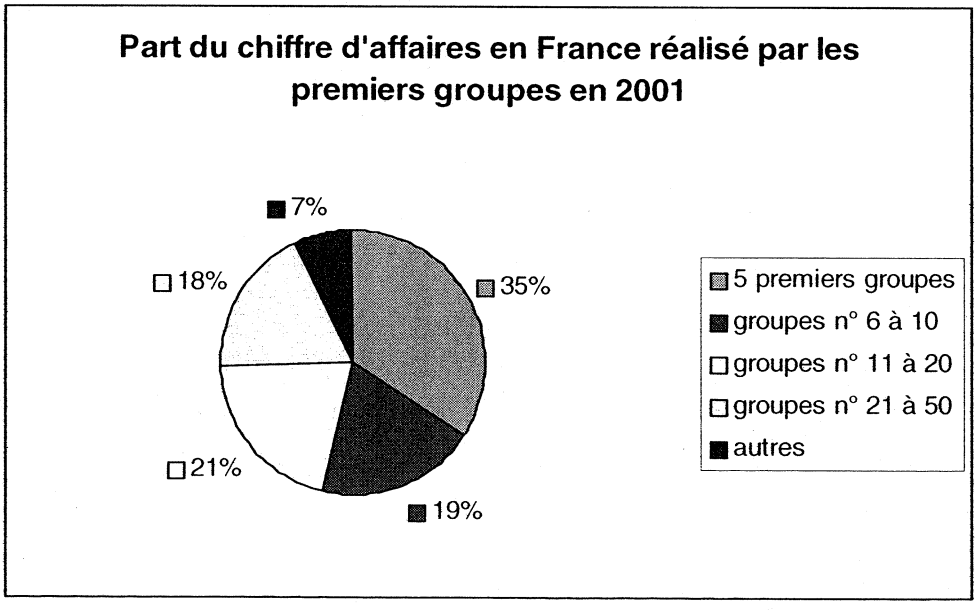
Ce travail a donc pour objectif d'une part de situer l'exploitant pharmaceutique dans le réseau des établissements intervenant dans la chaîne du médicament, d'autre part, et principalement, de donner une vision d'ensemble des missions des affaires réglementaires afin de mettre en évidence leur importance croissante dans un secteur de plus en plus réglementé.

I.La place d'un laboratoire exploitant pharmaceutique parmi les acteurs de l'industrie du médicament en France

A.Le secteur pharmaceutique français

1.Un secteur en pleine évolution

Les entreprises du secteur du médicament évoluent aujourd'hui sur un marché mondial. Avec l'innovation, l'internationalisation constitue un des principaux objectifs des grands du médicament. En outre, comme en témoignent les récentes valses de fusions et acquisitions, le secteur est de plus en plus concentré. Le graphe ci-dessous permet de visualiser ce phénomène de concentration :



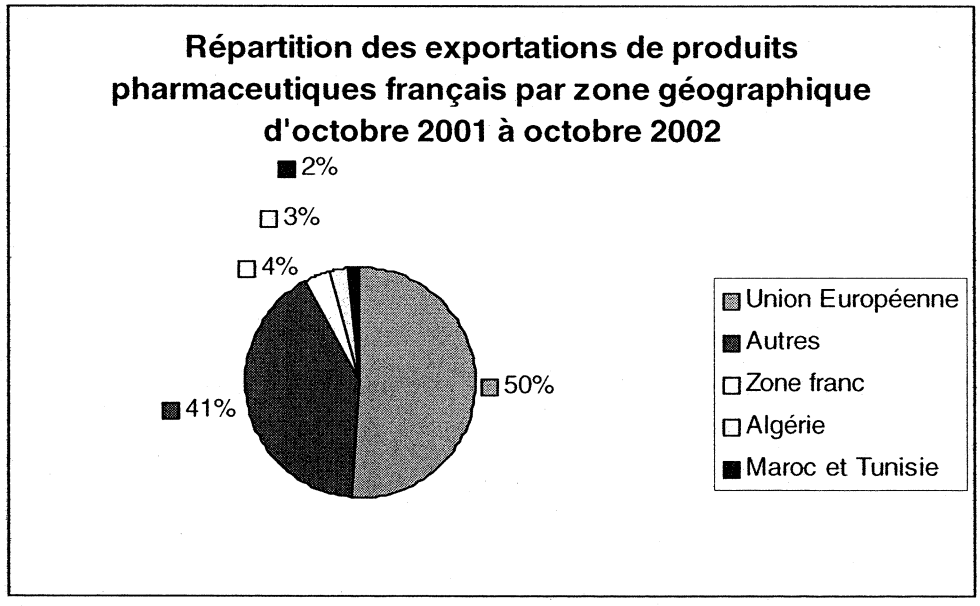
Graphique 1 : Visualisation du niveau de concentration du secteur pharmaceutique français en 2001 (chiffre d'affaires ville et hôpital)

Ainsi on est passé en France de 422 laboratoires pharmaceutiques en 1970 à 300 en 2001 alors que l'industrie du médicament est encore en pleine

croissance. En effet malgré ces mouvements constants de concentration des entreprises, les effectifs du secteur continuent de progresser d'environ 1000 emplois par an en France pour atteindre presque 100 000 personnes en 2002.

L'essor du secteur pharmaceutique se traduit par une croissance nette du chiffre d'affaires en médicament sur les dix dernières années.

Concernant l'ouverture du marché pharmaceutique français sur le reste du monde, le graphique ci dessous, basé sur les statistiques des douanes françaises[1], permet de visualiser la répartition par grandes zones géographiques des exportations françaises de produits pharmaceutiques. Ces données de cumul mobile sur 12 mois concernent la période d'octobre 2001 à octobre 2002.



Graphique 2 : Répartition des exportations de produits pharmaceutiques français par zone géographique d'octobre 2001 à octobre 2002

[1] Source LEEM, circulaire N°02-0897

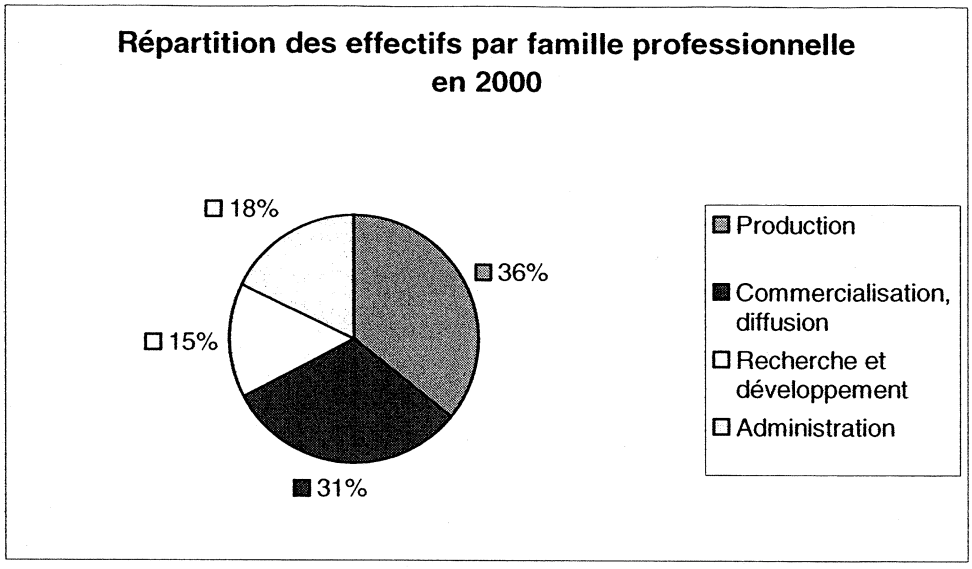
2.Les grandes caractéristiques de ce secteur

Les principaux critères permettant d'analyser la structure d'un secteur économique sont du plus général au plus précis : les acteurs du secteur ou arène stratégique, les segments économiques scindant le secteur, les métiers propres au secteur et les compétences le caractérisant.

D'un point de vue de l'analyse stratégique, l'arène des industries de santé peut être définie comme regroupant l'industrie du médicament (qu'il s'agisse des médicaments issus de la chimie, des biotechnologies ou des organismes vivants), l'industrie des dispositifs médicaux, du matériel médical et para-médical.

A l'échelle du secteur, les laboratoires pharmaceutiques peuvent être regroupés selon plusieurs critères. Voici quelques segmentations envisageables pour appréhender la structure et les orientations stratégiques du secteur :
Segmentation n°1 : différenciation des entreprises fabricant des médicaments allopathiques, homéopathiques et phytothérapiques
Segmentation n°2 : opposition des médicaments éthiques (délivrés sur prescription médicale) et OTC (« Over The Counter », c'est à dire disponibles sans prescription médicale...)

Si le cœur de métier de l'industrie du médicament est sans doute la capacité d'innovation de sa recherche, les métiers du secteur pharmaceutique peuvent être groupés en quatre grandes familles : la recherche et développement, la production, la commercialisation et diffusion et enfin l'administration.
En France, ces quatre types d'activités se répartissent les effectifs de l'industrie du médicament comme suit :

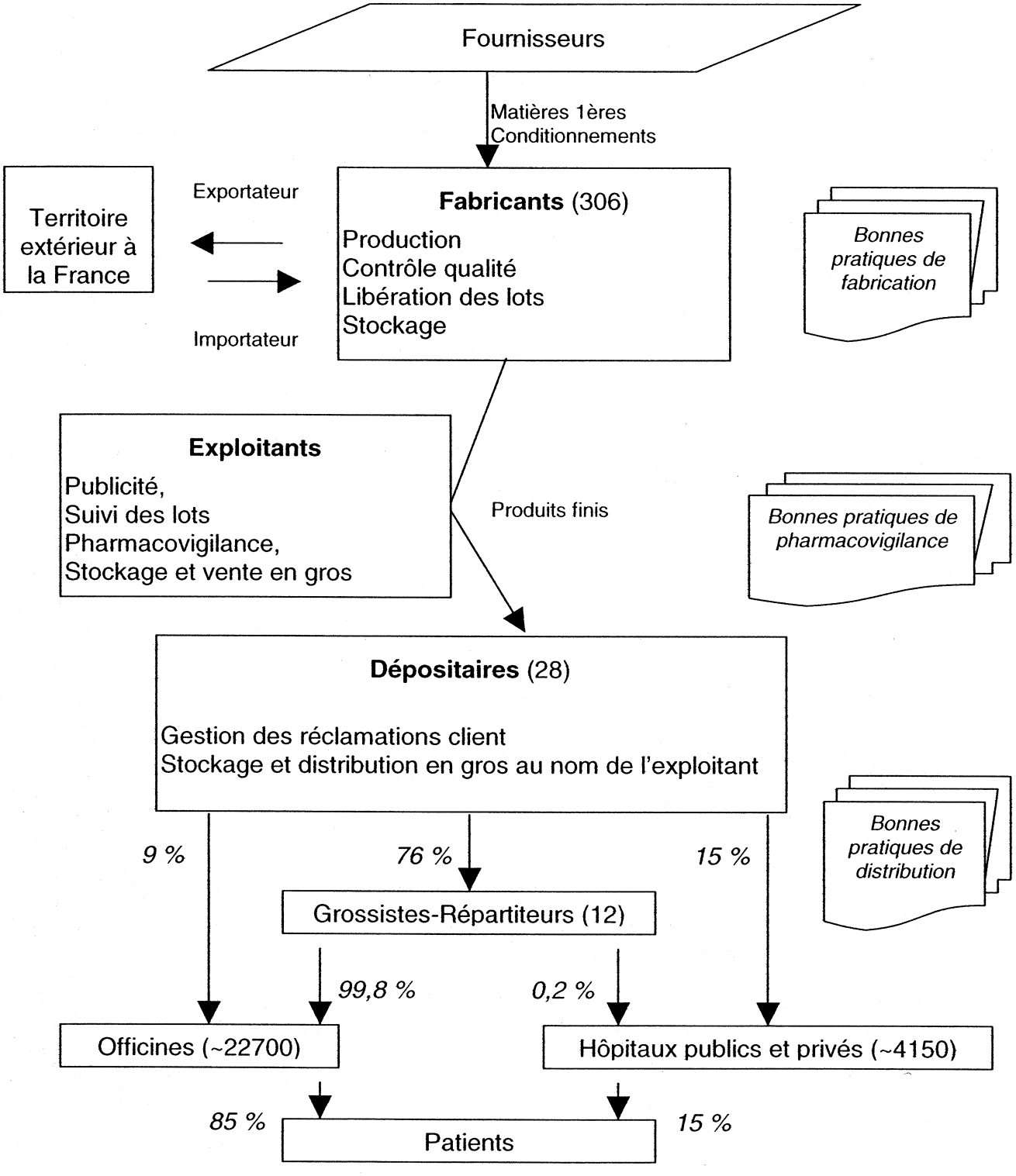


Graphique 3 : Répartition des effectifs par famille professionnelle en 2000.

Certaines compétences rencontrées au sein de l'industrie pharmaceutique sont communes avec celles d'autres secteurs d'activité. Par exemple des compétences sont partagées avec le secteur de la chimie. Inversement, le secteur pharmaceutique est avide de compétences qui lui sont propres permettant de garantir la spécificité et la qualité du produit : le médicament. Ainsi la production est liée à des exigences élevées en terme de qualité et de contrôle, la commercialisation nécessite un enregistrement réglementaire pointu du produit, la promotion du médicament évolue dans un cadre qui lui est propre et le circuit de distribution est également particulier aux produits pharmaceutiques qui, dans la plupart des cas, ne sont pas en accès libre au consommateur.

B.Les acteurs du circuit du médicament en France

Figure 1 : Les acteurs du circuit du médicament en France



L'exercice de la pharmacie est une activité encadrée par la loi. Les opérations suivantes constituent cet exercice :[2]

- La préparation de médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, des objets de pansements, de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, des insecticides et acaricides destinés à l'homme, des produits d'entretien ou d'application des lentilles oculaires de contact, des produits et réactifs destinés à la vente au public et destinés au diagnostic médical ou à celui de la grossesse, des générateurs, trousses ou précurseurs,
- La vente en gros, au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets ci-dessus,
- La vente de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret,
- La vente au détail et toute dispensation des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires,
- La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge.

L'ensemble de ces actes sont réservés au pharmacien sous condition qu'il soit inscrit à l'Ordre et qu'il exerce au sein de locaux spécifiquement destinés à cet exercice et dûment autorisés. Ces locaux sont des « établissements pharmaceutiques ».[3]

Chaque année, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publie les états des lieux des différents établissements pharmaceutiques français. Cette liste des établissements ayant l'autorisation administrative d'ouverture regroupe les officines, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et autres établissements concernés, les entreprises pharmaceutiques se livrant à la fabrication, l'exploitation, l'importation , l'exportation et la distribution en gros des médicaments et autres produits du monopole pharmaceutique.

[2] L. 4211-1 du Code de la santé publique
[3] http://www.ordre.pharmacien.fr

1.L'ouverture d'établissement et la responsabilité pharmaceutique

a)Les conditions d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Toute demande d'ouverture d'un établissement pharmaceutique doit être réalisée auprès de l'AFSSAPS. Cette demande comportant le nom, le prénom et la signature du pharmacien responsable doit préciser :

- Le nom et prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale si l'entreprise est la propriété d'une société, d'un organisme ou d'une association.
- L'adresse de l'établissement
- Une note comportant tous les éléments permettant d'apprécier la nature des activités de l'établissement

La demande d'ouverture est accompagnée, selon les cas, des documents suivants :[4]

- Dans le cas d'une société, les statuts accompagnés d'un extrait du registre du commerce et des sociétés, dans le cas d'une association, les statuts accompagnés de l'attestation de déclaration à la préfecture, dans le cas d'un groupement d'intérêt public, la convention constitutive ou toute pièce justificative de la constitution de la personne morale (agréments spécifiques dans le cas d'un organisme à but non lucratif et à vocation humanitaire, des établissements de transfusion sanguine).
- La décision de l'organe social compétent de la personne morale portant désignation du pharmacien responsable et du pharmacien responsable intérimaire. La décision précise leur statut et pouvoirs.
- S'il y a lieu, la décision de nomination du pharmacien délégué. Dans le cas où le pharmacien délégué n'est pas désigné lors du dépôt de la

[4] Arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5106 du Code de la santé publique à l'exception des établissements relevant du ministre des armées.

demande, la décision de sa nomination, la copie de son diplôme accompagnée d'un justificatif de ses enregistrements antérieurs et les documents justifiant de son expérience professionnelle sont adressés au directeur général de l'AFSSAPS au plus tard la veille du jour de l'ouverture effective de l'établissement.

- La copie des diplômes du pharmacien responsable, de son intérimaire et du pharmacien délégué s'il y a lieu ainsi qu'un justificatif de leurs enregistrements antérieurs et de leur expérience professionnelle.
- Le cas échéant la constatation de la validité du diplôme en France établie par le ministre chargé de la santé en application de l'article L. 4121 du Code de la santé publique. L'arrêté du 8 novembre 1987 fournit la liste des diplômes, certificats ou titres délivrés par les états membres de la communauté économique européenne ouvrant droit à l'exercice de la profession de pharmacien en France aux ressortissants desdits états.
- Toutes pièces établissant que le pharmacien ou la personne morale sera, au moment de l'ouverture effective de l'établissement, propriétaire ou locataire des locaux concernés par la demande.
- Plan des locaux
- Une note indiquant les éléments essentiels des opérations qui seront réalisées dans l'établissement.
- La liste des équipements essentiels nécessaire à l'exercice de ces activités y compris les équipements informatiques.
- Une note indiquant les conditions d'utilisation des locaux et équipements selon les bonnes pratiques en vigueur et les informations concernant la réalisation de travaux s'il y a lieu.
- La liste des formes pharmaceutiques des médicaments ou la nature des produits autres que les médicaments que le demandeur se propose de fabriquer ou importer.
- La liste des médicaments que le demandeur se propose d'exploiter.

De même, toute demande d'extension d'activité de l'établissement ou toute demande de modification de l'autorisation doit être accompagnée de documents particuliers mentionnés dans l'arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques.

b)Le statut de pharmacien responsable

Actuellement tout établissement pharmaceutique français doit bénéficier des services d'un pharmacien responsable. Le statut de pharmacien responsable est un statut typiquement français qui, dans le cadre de l'harmonisation européenne, pourrait être amené à évoluer, voire disparaître.

Le pharmacien recruté par une entreprise en qualité de pharmacien responsable doit procéder à deux démarches pour être en mesure d'exercer ses fonctions[5] :

- Tout d'abord s'inscrire à la section B de l'Ordre des pharmaciens. Les pièces requises sont :
    - le diplôme d'Etat de doctorat en pharmacie,
    - les pièces justifiant d'un exercice de 6 mois (si le candidat justifie de diplômes supplémentaires) ou de un an dans un ou plusieurs établissements autorisés, d'activités comportant l'analyse qualitative des médicaments, l'analyse quantitative des principes actifs ainsi que les essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités pharmaceutiques.
- Puis, muni du certificat d'inscription à l'Ordre, faire enregistrer son diplôme auprès de la préfecture (DDASS).

Selon la forme sociale de la société dans laquelle exerce le pharmacien responsable, il est soit directeur général ou directeur adjoint, soit président ou vice-président, soit président du directoire, soit gérant.[6]

En vue des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien responsable assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce :

- Il organise et surveille l'ensemble des activités pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait de lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits et

[5] Art. R. 5114-2 du Code de la santé publique
[6] Art. R. 5113 du Code de la santé publique

objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondant.

- Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles.
- Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille.
- Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études.
- Il a autorité sur les pharmaciens délégués et assistants, il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement. Le nombre de pharmaciens assistants est fixé en fonction de l'effectif de personne et du type d'établissement pharmaceutique.[7]
- Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires qui assument ses fonctions en cas d'absence et justifient donc du statut de pharmacien responsable.
- Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise tout obstacle ou limitation à l'exercice de ses attributions.

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au pharmacien responsable, celui-ci doit en informer le directeur de l'AFSSAPS.

[7] Art. R. 5114 du Code de la santé publique

2.Le laboratoire pharmaceutique fabricant

Les trois principales fonctions du fabricant pharmaceutique sont la recherche et développement (R et D), la production et la commercialisation. Ces activités peuvent être séparées. La plupart du temps, la R et D et la production demeurent les cœurs de métier du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. L'innovation en recherche et la maîtrise de la galénique font donc partie des compétences stratégiques à maîtriser dans ce secteur.

Est qualifié de fabricant de médicaments « toute entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L. 5121-1 et L 4211-1 du code de la santé publique ».

L'activité dite de fabrication comprend l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots et les opérations de stockage tels qu'ils sont décrits dans les bonnes pratiques prévues aux articles L. 5121-5 et L 5136-3[8].

Les fabricants de médicaments sont plus couramment appelés « laboratoires pharmaceutiques ».
Tout laboratoire pharmaceutique fabricant doit répondre à trois obligations légales :

- L'établissement fabricant doit tout d'abord prouver qu'il produit ses médicaments dans des conditions optimales de sécurité et de qualité et donc qu'il dispose de personnel qualifié et d'installations techniques adéquates.
- Il doit également posséder une autorisation administrative délivrée par l'AFSSAPS qui inspecte régulièrement ses locaux de fabrication.
- Enfin il doit disposer, pour tout médicament commercialisé en Europe, d'une d'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du

[8] O. Le Guisquet, J. Lorenzi, La distribution pharmaceutique en France, Collection Actu Pharma, 2001 Editions scientifiques et médicales Elsevier.

médicament du pays de commercialisation (l'AFSSAPS) en ce qui concerne le marché français) ou l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament, l'EMEA.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée au laboratoire propriétaire du brevet de la molécule tant que la durée de protection n'a pas expiré. Par contre, dès qu'une molécule tombe dans le domaine public, tout autre laboratoire peut présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut changer avant l'expiration du droit de propriété sur une molécule. On parle alors de transfert d'autorisation de mise sur le marché. Tout changement de titulaire doit être noté dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché et implique donc une variation de ce dossier.

3.L'exploitant pharmaceutique

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché a le choix de sous-traiter toute ou partie des étapes nécessaires à la commercialisation d'un médicament sur un territoire donné : la fabrication, l'exploitation et la distribution. Un laboratoire pharmaceutique peut être à la fois titulaire, fabricant et exploitant ou sous-traiter une ou plusieurs de ces activités qui ne peuvent être exercées que sous la responsabilité pharmaceutique.

a)Les missions de l'exploitant

L'exploitant est un organisme ou une entreprise se livrant à l'exploitation de médicaments. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et s'il y a lieu leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes[9]. Ces opérations sont indispensables à la commercialisation des produits sur un territoire donné. Sur la chaîne de valeur d'une entreprise pharmaceutique, l'exploitant participe donc aux activités qualifiées de « principales » dans le sens où il contribue directement à la

[9] Article R.5106 du Code de la Santé Publique

satisfaction du client, contrairement à la recherche et développement par exemple qui est une activité dite « de soutien » aux activités principales[10].
L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou autre type d'autorisation (autorisation temporaire d'utilisation, marquage CE pour les dispositifs médicaux), soit par une autre entreprise agissant pour le compte de ce titulaire, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.[11]
Ainsi l'exploitation dans des pays autres que celui du titulaire est souvent confiée à des filiales étrangères ou à des partenaires.

b)Le choix de la structure d'exploitation

Les principaux départements indispensables au bon fonctionnement d'un laboratoire exploitant pharmaceutique sont le département Médical, celui des Affaires réglementaires, le service Marketing, les Ventes et les Finances. Selon l'importance de l'établissement, d'autres services peuvent s'avérer indispensables, tels que les Ressources humaines, la Communication, la Documentation.

Pour le titulaire, le choix des ressources et des compétences qui seront chargées de réaliser ces diverses missions est toujours un choix stratégique. Le centre décisionnel de l'entreprise dispose de trois grandes orientations dans ce choix de la structure d'exploitation.
La première option consiste à mobiliser d'importantes ressources en propre. Ceci se traduit par l'acquisition d'actifs matériels et immatériels. Le développement de son patrimoine permet à l'entreprise d'assumer de nouvelles activités par la création d'une ou plusieurs filiales chargées de l'exploitation de ses produits.
La deuxième possibilité réside en une passation de contrats auprès de partenaires du secteur. Cette option permet à l'entreprise d'étendre son activité, par exemple en entrant sur un nouveau marché, sans mettre directement en jeu

[10] Annexe 1 : Chaîne de valeur type d'une entreprise selon Mickaël Porter appliquée à l'industrie pharmaceutique
[11] Article R.5106 du Code de la Santé Publique

ses capitaux ou ses actifs. Ces alliances peuvent donner naissance à des accords de licence, permettant de confier l'exploitation d'un ou de plusieurs produits à un partenaire, ou à des opérations de co-marketing visant à co-gérer l'aspect promotionnel de l'exploitation d'un produit.

La troisième option est le recours au marché par développement d'un partenariat essentiellement marchand pour se procurer les prestations souhaitées. Par exemple l'activité de visite médicale, représentant une des missions d'exploitation, est souvent sous traitée à un réseau de délégués à l'information médicale prestataire.

L'ensemble de ses orientations stratégiques[12] montrent la diversité des structures d'exploitation existantes. Chacune des options présentées peut comporter des avantages et des inconvénients sur le plan de la prise de risque et de la création d'un potentiel à long terme au sein de l'entreprise.

Les facteurs entrant en jeu dans toute décision stratégique, notamment dans le choix d'une structure d'exploitation, sont de l'ordre de quatre[13].

Le 1er pôle d'interaction est le projet du groupe dirigeant l'entreprise. Le top management donne le sens global de l'orientation stratégique qui s'exprime à travers des choix d'ordre éthico-politiques, technico-économiques. Par exemple certains laboratoires font des choix écologiques qu'ils revendiquent dans leur communication institutionnelle. D'autres, privilégiant avant tout un développement international, s'orienteront plus volontiers vers la création de filiales exploitantes plutôt que vers des partenariats si leur potentiel leur permet un tel investissement.

Le deuxième pôle d'interaction est représenté par les projets et contre-projets éventuels des acteurs internes et externes à l'entreprise que ce soient les actionnaires, les salariés, les sources de financement. L'anticipation des réactions de l'actionnariat participe souvent indirectement aux prises de décision des dirigeants.

Le troisième pôle exerçant des pressions sur les décisions stratégiques est le potentiel de l'entreprise, son système d'offres, ses produits. En effet un portefeuille de produits vieillissant ne sera pas géré de façon aussi audacieuse

[12] BRECHET JP, « Gestion stratégique ; le développement du projet d'entreprendre » ESKA, 1996

[13] Professeur JP BRECHET, IAE de Nantes, enseignement de Management stratégique DESS CAAE 2001-2002.

qu'un portefeuille innovant couvrant des aires thérapeutiques à fort potentiel. Le système de partenariat ou de sous-traitance permet d'engager des actions à moindre coûts tout en laissant une possibilité de désinvestissement plus souple. Le quatrième pôle influençant les choix stratégiques, et non le moindre, est la dynamique concurrentielle. Cette force entre particulièrement en jeu dans les cas où un principe actif tombe dans le domaine public. Le nombre d'entrants sur le marché, notamment les génériqueurs, modifie alors totalement le paysage du marché. La rentabilité d'une structure d'exploitation propre à l'entreprise semble plus probable lorsque le portefeuille à exploiter est sous protection industrielle, réduisant le nombre de concurrents sur le marché.

4.Le dépositaire

Le dépositaire agit pour ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants. Simple mandataire, le dépositaire stocke et distribue en l'état[14] les produits pharmaceutiques qui lui sont confiés au réseau de grossistes-répartiteurs habilités. Son cœur de métier est donc la logistique.
Il n'est pas propriétaire du stock donc n'assume pas la responsabilité pharmaceutique, laquelle incombe aux laboratoires pour lesquels il agit.
Le laboratoire propriétaire du stock n'est pas autorisé à le transmettre à plusieurs dépositaires successifs avant sa vente aux grossistes-répartiteurs. En outre, étant responsable de ses stocks, il doit auditer son dépositaire chaque année et l'assister dans ses activités de gestion.

Les principales missions du dépositaire sont la réception des arrivages de produits, la réalisation sur ordre des opérations pharmaceutiques (vignetage), la préparation des commandes, le stockage et le transport de médicaments ainsi que le traitement des réclamations liées à l'ensemble de ces activités.

5.L'établissement importateur

Un établissement importateur se livre à l'importation en vue de la vente en gros ou de la cession à titre gratuit de produits pharmaceutiques, à leur stockage, à

[14] Article R.5106 du Code de la Santé Publique

leur contrôle qualité ainsi qu'à la libération des lots de médicaments[15] en provenance d'un état n'appartenant pas à l'espace économique européen ou de médicaments issus d'un état membre de l'espace économique européen mais fabriqués dans un établissement non autorisé.

6.Le grossiste-répartiteur

Propriétaire de son stock, le grossiste-répartiteur a le statut d'établissement pharmaceutique. En France, il est tenu d'assurer l'approvisionnement en produits pharmaceutiques de tous les points de vente de son secteur géographique, du fait de la mission de santé publique qui lui est confiée en échange de subventions. Son cœur de métier est une logistique performante devant répondre à ces obligations légales de santé publique. Les ventes de médicaments à l'export sont assurées par des grossistes-exportateurs.

Les coopératives ne sont pas soumises aux obligations de santé publique des grossistes-répartiteurs. La gamme de produits pharmaceutiques qu'elles proposent est donc moins étendue. Les laboratoires n'ont pas l'obligation de leur vendre du stock et la coopérative n'est pas soumise aux mêmes obligations de délai de livraison des points de distribution que les grossistes.

Si les officines françaises s'approvisionnent amplement auprès du réseau national de grossistes – répartiteurs, elles pratiquent également l'achat en direct auprès des laboratoires.
Les ventes directes que réalisent les laboratoires par l'intermédiaire de leur dépositaire auprès des officines ont été taxées entre 1998 et 2002. Depuis, la loi de financement de la sécurité sociale de 2003 a supprimé[16] cette taxe qui avait été créée en vue de permettre aux grossistes-répartiteurs de faire face à leurs « obligations de stocks ». Le gouvernement a estimé que cette taxe risquait de freiner le développement des médicaments OTC (over the counter) ou d'automédication, dont l'usage raisonné permettrait de réduire les dépenses engendrées par les médicaments remboursables.

[15] Article R.5106 du Code de la Santé Publique
[16] Art. 16 de la loi de financement de la sécurité sociale 2003

De même, les possibilités de remises, à l'origine réglementées en vue de protéger le réseau de grossistes-répartiteurs répondant aux contraintes de santé publique sur le territoire français, deviennent aussi des outils de maîtrise des dépenses. Ainsi, la loi de financement de la sécurité sociale de 2003 limite les remises, ristournes ou avantages commerciaux et financiers à 2,5 % du prix des spécialités remboursables contre 10, 74 % du PFHT (prix fabricant hors taxe) pour les génériques afin de favoriser la substitution par les pharmaciens.[17]

7.Les établissements habilités à délivrer les médicaments

Le réseau de dispensation des médicaments en France offre un service sur mesure, non standardisé permettant de répondre aux obligations de santé publique.

Par ailleurs, de nouvelles formes de dispensations pharmaceutiques évoluant vers une offre standardisée et à domicile, via les nouvelles technologies de communication et d'information (internet), se développent notamment aux Etats-Unis.

a)Les pharmacies françaises ou la dispensation sur mesure

La dispensation du médicament en France est assurée par un réseau de points de vente tenus par des pharmaciens qui offrent une distribution sur mesure des médicaments à la population. Ce mode de distribution tend à disparaître pour les produits de parapharmacie dont la vente, libre, évolue nettement vers une distribution de masse réalisée par les grandes et moyennes surfaces.

Cette dispensation sur mesure des médicaments a lieu dans différents types de pharmacies : les officines de ville, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, des établissements médico-sociaux, des syndicats inter-hospitaliers d'organismes à but non lucratifs gérant un service de dialyse à domicile, des établissement pénitentiaires, des centres de planning familial.

[17] Art. L 138-9 du Code de la sécurité sociale

(1)L'officine de ville

L'officine est « l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets réservés aux pharmaciens », ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales ou officinales.[18] L'officine est propriété d'un ou plusieurs pharmacien(s) ou d'une société. La création, le transfert ou le regroupement d'officines suppose l'octroi d'un licence délivrée par le préfet, après avis du conseil régional de l'Ordre des pharmaciens et des syndicats pharmaceutiques.[19]

Au 1er janvier 2003, on dénombre 22 697 officines en métropole et 23 280 avec les DOM, soit en moyenne une officine pour 2 578 habitants.

Le chiffre d'affaires moyen d'une officine est de 1,2 million d'euros dont 80 % sont issus des ventes de médicaments remboursables, 6 % de non remboursables et 14 % des autres produits par la pharmacie.[20] Le prix des médicaments remboursés étant administré en France, la négociation de meilleures conditions d'achat auprès des fournisseurs ne concerne que les autres produits vendus à l'officine. Il est désormais courant que les officinaux s'associent au sein de groupements de pharmaciens, afin d'augmenter leur pouvoir de négociation auprès de leurs fournisseurs.

Les officines françaises sont appelées à participer à certains actes de santé publique tels que la délivrance des thérapeutiques de substitution à l'héroïne ou à des services de nature sociale comme la gestion du remboursement direct des médicaments par les caisses d'assurance maladie ou organismes complémentaires. En outre les horaires d'ouverture sont réglementés afin d'assurer un service de garde ou d'urgence sur tout le territoire.

---

[18] Art. L.5125-1 du Code de la santé publique
[19] Art. L 5125-4 du Code de la santé publique
[20] http://www.ordre.pharmacien.fr

(2)La pharmacie hospitalière

Le marché du médicament hospitalier est un bien distinct du marché du médicament de ville. Le prix des médicaments gérés par les pharmacies à usage intérieur est libre. Les commandes sont réalisées suite à des appels d'offre publics auxquels répondent les différents laboratoires concurrents.
En outre, certains médicaments, réservés à l'usage hospitalier, ne peuvent être prescrits et dispensés qu'à l'hôpital.

b)Les chaînes de pharmacie et les e-pharmacies, vers une dispensation standardisée et par correspondance

La vente en ligne de médicaments connaît un essor rapide aux Etats-Unis. Les e-pharmacies s'associent aux chaînes de pharmacies implantées sur tout le territoire américain, dont les drugstores standardisés sont gérés par des pharmaciens franchisés. Certaines de ces pharmacies virtuelles respectent les obligations légales incombant aux pharmacies. Par exemple un visiteur n'a la possibilité de remplir des ordonnances en ligne pour la commande de médicaments que s'il a déjà une ordonnance papier de son médecin. Néanmoins, se développent également une multitude d'apothicaires en ligne qui proposent aux internautes l'acquisition de médicaments habituellement sur ordonnance, sans consultation préalable d'un médecin.[21]
En Europe, les pharmacies électroniques sont beaucoup moins présentes, du fait d'un contexte juridique et législatif plus restrictif. En effet l'interdiction de la publicité auprès du grand public pour les médicaments remboursables, les risques d'incitation à une auto-médication non raisonnée, l'interaction directe obligatoire pharmacien-patient et un développement général du commerce électronique moindre qu'aux Etats-Unis, expliquent le peu d'offres présentes en Europe en matière de site web « Pharmacies en ligne ». Les pharmacies électroniques « à la française » se déclinent plus sous la forme de services B to B (business to business) c'est à dire auprès des professionnels de santé.

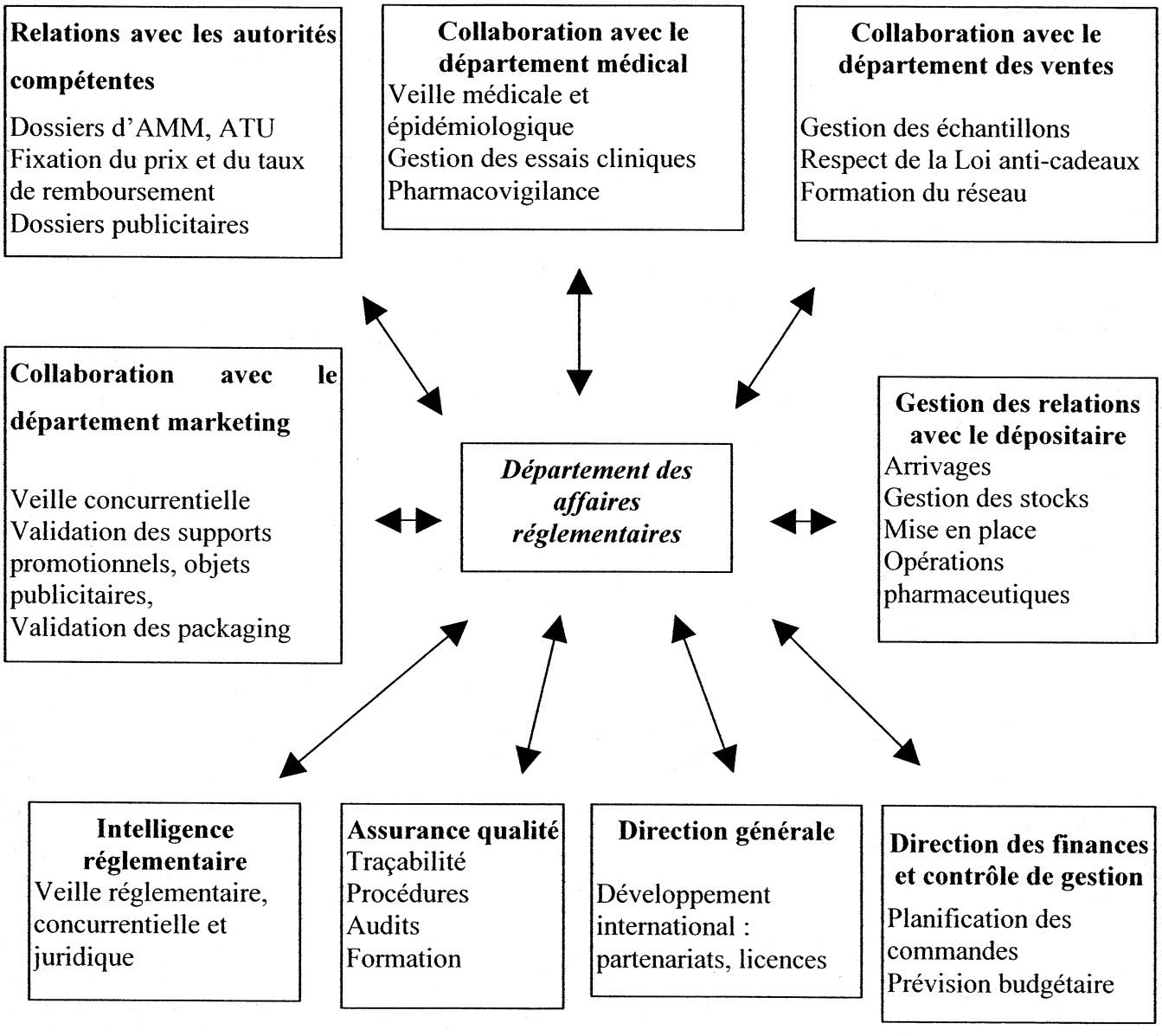
[21] http://www.eurosante.com

Internet est alors un outil de communication comme les autres qui permet d'effectuer des commandes ou de visualiser un catalogue en ligne.
Néanmoins, le « patient-internaute » français a toujours l'opportunité de consulter des sites américains pour accéder à des médicaments remboursables, sans réel contrôle des transactions.

En dehors des freins d'ordre culturels et économiques qui restent encore à lever avant que les chaînes et e-pharmacies ne supplantent le réseau actuellement en place, demeure le problème majeur du contrôle juridique et éthique des pharmacies électroniques. En effet leur arrivée sur le marché européen ira sans doute de paire avec un contrôle de la qualité des services proposés et une labellisation des sites de pharmacie en ligne, gage de sécurité pour les clients internautes.

II.La place du département des affaires réglementaires au sein d'un exploitant

Figure 2 : Les missions du département des affaires réglementaires



Le schéma ci-dessus permet de visualiser les principales missions du département des affaires réglementaires qui sont autant de sources d'interaction avec d'autres compétences internes ou externes à l'entreprise. La position centrale du département des affaires réglementaires, choisie arbitrairement, met en évidence l'angle de vue de ce travail.

A.L'« Intelligence réglementaire »

La capacité à mettre en application la réglementation en vigueur pourrait être définie par l'expression « intelligence réglementaire », qui reflète à elle seule une des principales fonctions du département des affaires réglementaires.
En pratique, l'exercice de l'intelligence réglementaire implique d'une part de savoir où puiser les bases légales de l'organisation du secteur de la santé et d'autre part d'intégrer au quotidien les évolutions réglementaires.

1.Les sources du droit de la santé

a)Les textes internationaux[22]

Voici les grandes dates du droit international de la santé :

Le Code de Nuremberg de 1947 définit des règles sur l'expérimentation clinique
La Déclaration universelle des droits de l'Homme 1948
Les Déclarations internationales :

Helsinki : recommandations permettant de guider les médecins concernant la recherche biomédicale (1964, dernière révision en 2000)

Hawaï sur l'éthique (1977)

Alma-Ata sur la promotion des soins de santé primaire (1978)

Bilbao (1981)

Manille : directive internationale sur la recherche biomédicale impliquant des sujets humains (1981)

Ottawa : 1ère Conférence internationale pour la promotion de la Santé (1986)

Création de l'ICH en 1990 : Conférence internationale d'harmonisation des recommandations techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. L'ICH est un projet impliquant à la fois les

[22] http://www.droit.org

industriels et les autorités réglementaires internationales. L'objectif est d'améliorer, par l'harmonisation, l'efficacité des procédés de développement et d'enregistrement des médicaments à usage humain en Europe, au Japon et aux Etats-Unis afin que ces produits soient mis à disposition des patients dans un délai minimum. Les six membres de l'ICH représentent les autorités réglementaires et l'industrie de recherche des trois régions impliquées, où la grande majorité des médicaments sont actuellement développés. Ces membres sont :

- La Commission européenne
- L'EFPIA, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
- Le MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan
- La JPMA, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
- La FDA, Food and Drug Administration
- Le PhRMA, Pharmaceutical Research and Manufaturers of America

En outre l'IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association), fédération regroupant des industriels du médicament de 56 pays différents, est associée à l'ICH depuis sa création en favorisant les relations avec le milieu de l'industrie de recherche.

Enfin, un organisme observateur est chargé d'effectuer le lien entre l'ICH et les pays non membres. Il s'agit de l'organisation mondiale de la santé (WHO, World Health Organisation). Le Canada et la suisse sont également présents en tant qu'observateurs.

L'ICH s'est réunie six fois depuis 1990 et est à l'origine de recommandations et guidelines, axées notamment sur les aspects de sécurité, qualité et efficacité des médicaments, disponibles sur le site internet : http://.ich.org

b)Les textes européens

(1)Les Traités, textes et réglementations en vigueur

Traité instituant la Communauté Européenne signé à Rome en 1957

Traité de l'Union Européenne signé à Maastricht en 1992

Traité d'Amsterdam en 1997

Textes généraux relatifs à la réglementation du médicament au sein de l'Union Européenne : directives européennes, règlements, décisions , communications, recommandations, résolutions, parutions au journal officiel des communautés européennes.

Textes divers concernant le secteur pharmaceutique

Travaux du parlement européen : résolutions, rapports, décisions

Jurisprudence au niveau européen

Les principales règles régissant les produits de santé au sein de l'union européenne sont groupées au sein des volumes suivants :[23]

-Volume 1 : Pharmaceutical legislation (Medicinal products for human use)

-Volume 2 : Notice to applicants (Medicinal products for human use)

-Volume 3 : Guidelines (Medicinal products for human use)

-Volume 4 : Good manufacturing practices (Medicinal products for human and veterinary use)

-Volume 5 : Pharmaceutical legislation (Veterinary medicinal products)

-Volume 6 : Notice to applicants (Veterinary medicinal products)

-Volume 7 : Guidelines (Veterinary medicinal products)

-Volume 8 : Maximum residue limits (Veterinary medicinal products)

-Volume 9 : Pharmacovigilance (Medicinal products for human and veterinary use)[24]

Ces volumes européens sont régulièrement mis à jour et disponibles sur des sites internet réglementaires type eudralex.

---

[23] Volumes disponibles au bureau des publications officielles de la communauté européenne (Office of official publications of the european communities)

[24] http://pharmacos.eudra.org (Eudralex)

Le volume 2 est l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché. Ce document émis par la commission européenne regroupe l'ensemble des recommandations européennes pour l'enregistrement des médicaments selon la procédure de reconnaissance mutuelle. Il contient notamment le formulaire standardisé de demande d'AMM devant être déposé avec le dossier auprès des autorités compétentes.

(2)La réforme de la législation pharmaceutique européenne

Le projet de réforme de la législation pharmaceutique européenne, présenté par la Commission européenne le 18 juillet 2001, prévoit une refonte des réglementations européennes en vigueur sur les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires ainsi qu'une réforme de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA).
Le projet devrait déboucher, à l'horizon 2005, sur une révision du règlement n° 2309/93/CEE et des directives 2001/83/CE et 2001/82/CE instituant respectivement un code communautaire des médicaments à usage humain et un code communautaire des médicaments vétérinaires.
Ce projet fait suite à un audit du fonctionnement de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) et des procédures d'enregistrement, mis en place en 2000, conformément à l'article 71 du règlement n°2309/93/CEE et confié à un consultant externe.[25]

Les grands thèmes qui seront débattus concernent notamment la communication sur le médicament directement vers le patient, la substitution du renouvellement quinquennal des AMM par une pharmacovigilance renforcée et l'harmonisation de la durée de la protection des données administratives.

[25] Site internet du LEEM

En déposant plus de 800 amendements sur ce projet de la Commission européenne, les eurodéputés ont fait de la réforme de la législation pharmaceutique l'un des plus gros dossiers de la législature en cours.[26]

La procédure d'adoption de la réforme de la législation européenne est une procédure de codécision qui implique de nombreux aller et retours entre le Parlement européen, la Commission européenne et le Conseil européen.[27]

c)Les textes nationaux[28]

La loi est une règle de droit écrite à portée générale et impersonnelle, applicable à tous, votée par le Parlement : l'assemblée nationale et le Sénat. La loi est promulguée par le Président de la République et publiée au journal officiel (JO). La loi fixe les règles et les principes fondamentaux concernant les domaines cités dans l'article 34 de la Constitution, notamment la sécurité sociale. L'initiative des lois appartient concurremment au Premier Ministre et aux membres du Parlement. Les projets de loi sont délibérés en Conseil des ministres après avis du Conseil d'État et déposés sur le bureau de l'une des deux assemblées. Les projets de loi de finances et de loi de financement de la sécurité sociale sont soumis en premier lieu à l'Assemblée nationale.[29]
Un article de la loi peut être modifié par amendement. Les membres du Parlement et le Gouvernement ont le droit d'amendement.

Les matières autres que celles qui sont du domaine de la loi ont un caractère réglementaire. Les textes législatifs à caractère réglementaire peuvent être modifiés par décrets de l'exécutif après avis du Conseil d'Etat.[30]
Le Gouvernement peut, pour l'exécution de son programme, demander au Parlement l'autorisation de prendre par ordonnances, pendant un délai limité, des mesures qui sont normalement du domaine de la loi. Les ordonnances sont prises en Conseil des ministres après avis du Conseil d'État. Elles entrent en vigueur dès leur publication mais deviennent caduques si le projet de loi de

[26] APM 12/09/2002
[27] Annexe 2 : Les étapes de la procédure de codécision
[28] http://www.assemblee-nat.fr/connaissance/constitution.asp
[29] Article 39 de la Constitution de 1958
[30] Article 37 de la Constitution de 1958

ratification n'est pas déposé devant le Parlement avant la date fixée par la loi d'habilitation.[31]

Afin de faciliter l'accès aux règles de droit, les textes législatifs sont regroupés dans des codes thématiques. Les codes concernant plus spécifiquement l'industrie pharmaceutique sont le Code de la santé publique et le Code de la Sécurité Sociale. Cependant d'autres Codes sont des sources précieuses dans ce secteur (Code de la Consommation, Code civil , Code de commerce, Code pénal...).

Le Code de la Santé Publique est constitué de deux parties : le code législatif, remodelé par l'ordonnance du 15 juin 2000 et le code réglementaire, réorganisé par les décrets 2003-461 et 462 du 21 mai 2003.
Le code réglementaire se réfère au code législatif. Les plans adoptés sont identiques et la numérotation des articles réglementaires est la même que celle des articles législatifs. Des numéros sont réservés lorsqu' aucune disposition réglementaire n'a été prise en application d'une disposition législative. Les numéros sont précédés de la lettre R quand ils ont été adoptés par un décret en Conseil d'Etat et par la lettre D pour un décret simple.[32]
Les codes législatif et réglementaire comprennent 6 parties :

-Partie I : Protection générale de la Santé
-Partie II : Santé de la famille, de la mère et de l'enfant
-Partie III : Lutte contre les maladies et dépendances
-Partie IV : Professions de santé
-Partie V : Produits de santé
-Partie VI : Etablissements et services de santé

Certains éditeurs proposent des mises à jour de l'ensemble des textes concernant la législation pharmaceutique, compilant les textes issus des différents Codes ainsi que des textes divers. Parmi ceux-ci figurent des décisions émanant d'une autorité administrative (ministre, préfet, maire) communiquées sous forme d'arrêtés, des circulaires d'application de la loi,

[31] Article 38 de la Constitution de 1958
[32] Décret 2003-462

directives, avis, instructions, décisions de l'AFSSAPS par exemple et des renseignements pratiques.

Par ailleurs les affaires réglementaires des entreprises de santé se tiennent informées de la jurisprudence, constituée de l'ensemble des décisions de justice qui interprètent, précisent le sens des textes de droit. Pour une situation donnée, la jurisprudence désigne la solution faisant autorité, donnée par un juge ou une juridiction à un problème de droit.

Enfin la dernière source du droit est la doctrine universitaire relatée dans les revues, articles et contributions, cours d'universitaires.

d)Lois et accords régissant les relations entre l'industrie pharmaceutique et les autorités

(1)L'accord-cadre entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament

L'accord-cadre entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'industrie pharmaceutique définit des relations conventionnelles. Cet accord sectoriel est un outil permettant d'appliquer la politique de santé à travers un contrat d'engagements réciproques. Il est négocié tous les trois ans entre le comité et un ou plusieurs syndicats représentatifs des entreprises du médicament. En outre, l'accord peut être renégocié en cas de rupture de son économie générale c'est à dire suite à la modification de la législation et de la réglementation applicables, à un changement majeur des orientations ministérielles ou aux conséquences éventuelles de l'élargissement de l'Union européenne dans le sens d'un alourdissement des obligations des entreprises du médicament.[33]

Les conventions signées entre le comité économique des produits de santé et chaque industriel du médicament doivent être conformes aux modalités définies

[33] Accord-cadre du 13 juin 2003 signé pour la période 2003-2006

par l'accord-cadre[34]. Des avenants à l'accord permettent d'ajuster chaque année les versements de l'industrie selon les besoins des autorités compétentes.

Ce type de convention permet par exemple de fixer les modalités des procédures de dépôt de prix, notamment de négocier les délais nécessaires entre la demande de prix et la décision finale des autorités. Y sont également inscrites les garanties des niveaux de prix qui seront accordés au cours de l'année suivante. La convention formalise un engagement de l'industrie envers les autorités en terme de maîtrise des dépenses de santé et d'amélioration de l'usage du médicament à travers une information raisonnée auprès des prescripteur. L'accord définit les classes de médicaments dont la consommation sera suivie de près par les autorités ainsi que les classes thérapeutiques qui seront soutenues (par exemple les génériques, les médicaments orphelins, pédiatriques). Les laboratoires s'engagent à verser une taxe fonction de leur chiffre d'affaires total et une taxe fonction du taux de croissance de chaque produit et de sa part de marché dans sa classe.

(2)La loi de financement de la sécurité sociale

Le système de protection sociale français, basé sur l'équité et la solidarité connaît des difficultés rapportées dans un récent rapport de la Cour des Comptes. Le solde de l'assurance maladie est négatif et se creuse.

Le vote de la loi de financement de la sécurité sociale met en place des mesures visant à combler ce déficit, par exemple :

-Mise en place de l'ONDAM (Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie) : chaque année est fixé une valeur cible maximale d'augmentation des dépenses en pourcentage par rapport à l'année précédente

-Développement des médicaments génériques

-Création de la taxe sur la promotion

---

[34] Pharmaceutiques décembre 2002, n° 102, p 6-7

-Annonces de baisses de remboursement basées sur l'évaluation de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de chaque médicament par la Commission de la transparence

-Mise en place d'une politique de la qualité dans les établissements hospitaliers notamment à travers la démarche d'accréditation

-Projet de programmation prioritaire en santé publique

-Légalisation de l'accord-cadre dans la Loi de financement de la sécurité sociale de 2003. Des bases légales à l'accord régissant les relations conventionnelles entre l'état et les industriels sont posées

Les sources du droit et de la réglementation en santé sont multiples et en perpétuel évolution. Les industriels, premiers concernés par la mise en application de ces textes, ne sont censés ignorer ni la loi ni la réglementation en vigueur.

La veille, qu'elle soit juridique ou réglementaire, constitue donc une des missions essentielles du département des affaires réglementaires. L'objectif est d'utiliser au mieux les sources d'information afin de mettre en place une veille méthodique permettant de se procurer toutes les données nécessaires en un minimum de temps.

La diffusion des informations en interne permet ensuite d'envisager des mesures correctives répondant aux exigences réglementaires.

2.La veille réglementaire et juridique

Avant tout il est important de bien différencier les données réglementaires des données juridiques afin de définir les informations recherchées dans ces deux missions de veille et de comprendre leur utilité respective.

Le « juridique » fait référence au droit, à la Loi. Le droit prévoit et organise la transparence de l'action publique. Il permet de remplacer la bonne conscience par des normes, des procédures. Le droit garantit ainsi l'égalité entre les agents économiques à travers les normes juridiques qui sont des règles étatiques ne devant pas être confondues avec l'aspect réglementaire.

Le cadre réglementaire de l'industrie pharmaceutique correspond à l'ensemble des règles applicables dans les institutions du domaine du médicament, établies par l'usage ou codifiées par des institutions. Le droit permet donc indirectement de codifier la pratique puisque les lois et décrets sont à l'origine des organes administratifs tels que la Commission de la Transparence, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) chargés de la mise en œuvre des procédures. La réglementation permet de limiter la liberté des agents économiques. Dans l'industrie pharmaceutique, la régulation s'exerce notamment par l'institution d'autorisations de mise sur le marché, de contrôles qualité, du contrôle des prix, du contrôle de la publicité...
Inversement, le droit, en son sens premier, permet aux laboratoires de limiter la régulation au profit de l'autonomie. En effet il indique les voies et les motifs des recours judiciaires contre les institutions réglementaires.

Le suivi de l'actualité juridique et réglementaire du secteur pharmaceutique nécessite un effort de formation continue (conférences, séminaires...).
Les affaires réglementaires doivent se tenir informées afin de s'adapter aux nouvelles exigences réglementaires.
Les affaires juridiques sont notamment concernées par le suivi de la jurisprudence, utile en cas de décision de recours du laboratoire auprès de l'administration ou d'un concurrent.

a)Les outils de veille réglementaire

Les affaires réglementaires d'un exploitant pharmaceutique sont chargées d'effectuer une veille réglementaire quotidienne.
Voici quelques sources d'informations clés :

-le Journal Officiel

-les ouvrages regroupant l'ensemble des textes du secteur pharmaceutique et mis à jour chaque mois : *Législation professionnelle de l'industrie du médicament, cadre juridique en France et en Europe*

-le site internet de l'AFSSAPS : informations sur les ruptures de stocks de produits concurrents, les retraits de lots, la publication des avis de la Commission de la Transparence, la publication de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités...

-le site internet du syndicat de l'industrie pharmaceutique, le LEEM (pour « Les entreprises du médicament ») : les circulaires d'information couvrant l'actualité du secteur

-les revues pharmaceutiques : *Nouvelles pharmaceutiques, le bulletin de l'Ordre des Pharmaciens...*

-la base de données internationale IDRAC compile l'ensemble des textes réglementaires du secteur pharmaceutiques pour chaque région géographique

En outre, une partie de la veille réglementaire est souvent externalisée. Les cabinets de consultants experts en réglementation pharmaceutique proposent des prestations adaptées aux besoins du secteur :

-abonnement à une lettre d'actualité réglementaire

-conseils techniques sur des aspects réglementaires pointus ou ponctuels

-rédaction de dossiers réglementaires (par exemple rédaction du dossier économique d'une spécialité en vue d'une demande de remboursement)

b)Les outils de veille juridique

Un exploitant pharmaceutique ne dispose pas toujours d'un service juridique. Dans ce cas, les affaires réglementaires se chargent de réaliser une veille juridique minimale et s'adjoint les services d'un cabinet juridique en cas de nécessité.

Néanmoins, il est important pour un laboratoire de connaître les principaux moyens de recours dont il dispose contre une décision administrative le concernant individuellement. Voici les principaux moyens de recours pour rupture de légalité interne et externe dont disposent les laboratoires à ce jour.[35]

[35] Séminaire IFIS, juin 2002 : Actualité juridique et réglementaire, intervention de Maître Gorny

(1)Les moyens de recours pour rupture de légalité interne

La légalité interne est rompue quand le contenu même de la décision administrative peut être remis en cause.

(a)L'erreur de fait

Lorsque la décision administrative est basée sur un élément factuel erroné.

Ex : Une interdiction de publicité basée sur le fait que les recommandations du résumé des caractéristiques du produit sont incomplètes alors que tel n'est pas le cas.

(b)Le défaut de base légale

Lorsque la décision est basée sur un texte ou un décret qui n'est pas encore produit.

On parle également de« défaut de base légale » lorsque la décision est incompatibilité avec le droit communautaire ou inversement lorsque la décision a été prise en écartant la législation nationale pour incompatibilité avec le droit communautaire.

(c)La violation de la loi

Lorsque que le fondement de la décision est basé sur un principe non mentionné par la loi.

Ex : Une décision ne peut être motivée sur une volonté de maîtrise des dépenses de santé alors que la loi précise que la décision doit être basée sur la notion de santé publique.

(d)L'erreur de qualification juridique des faits

Lorsque la décision est basée sur une notion ne correspondant pas aux faits, on peut mener un recours pour qualification non juste.

Ex : La notion de « pharmacodépendance » doit être plaquée sur un fait correspondant à la définition réelle de pharmacodépendance.

(e)La violation du principe d'égalité

L'administration doit traiter de la même façon des situations semblables et différemment des situations différentes. Un recours est possible en cas de constat d'une rupture d'égalité. La déposition d'un recours par un laboratoire est basée sur la jurisprudence.

(f)L'erreur manifeste d'appréciation

Lorsque la décision apparaît aberrante pour un « esprit éclairé ». Normalement le juge administratif ne s'immisce pas dans les décisions de l'administration mais peut par exception s'y opposer s'il existe une aberration manifeste (cas rare car les garanties procédurales rendent les décisions aberrantes peu probables).

Ex : Pour Bayer Pharma, le Conseil d'Etat a déclaré qu' « une décision de diminution de prix de 10 % serait une erreur manifeste d'appréciation ».

(2)Les moyens de recours pour rupture de légalité externe

La légalité externe est rompue quand la procédure ayant amener à prendre la décision peut être remise en cause.

(a)Le détournement de pouvoir

Lorsque la décision a pour objectif de porter atteinte à un intérêt plutôt que de décider pour le bien commun.

Ex : La décision prise dans l'objectif de favoriser un autre industriel ou défavoriser celui concerné constitue un détournement de pouvoir.

(b)L'incompétence

Fait qu'une décision ne soit pas prise par l'autorité administrative habilitée à le faire.

(c)Le vice de procédure

Des règles de procédure (obligation de notification d'une décision...) non respectées annulent une décision administrative.

(d)Le vice de forme

Lorsqu'une décision n'est pas motivée, il y a vice de forme.

Néanmoins la forme du document administratif motivant les décisions administratives étant peu formalisée, il est souvent difficile de mener un recours pour vice de forme.

On constate une diversité des moyens utilisables en recours contre une décision administrative. Le laboratoire est libre du choix des moyens. Cependant une fois la catégorie de moyens choisie, interne ou externe, de nouveaux arguments ne peuvent que dans cette même catégorie !

En droit de la santé, faire sanctionner une décision pour illégalité externe est plus courante que pour illégalité interne. Le secteur étant très technique et les exigences procédurales envers l'administration fortes, il est en général plus facile d'attaquer la procédure que le contenu.

Par ailleurs, le recours contre une décision administrative n'est applicable que lorsqu'il s'oppose à la décision finale d'une autorité administrative. Ainsi aucun recours n'est possible contre l'émission d'un avis de la commission de la transparence sur le service médical rendu d'un médicament qu'un industriel jugerait défavorable ou inférieur à ses espérances. En effet la commission de la transparence n'est qu'un organe consultatif. Le recours n'est envisageable qu'après parution au journal officiel du prix et du niveau de remboursement accordé à ce médicament par le ministère habilité.

B.Les relations avec le département médical

Les affaires réglementaires sont amenées à collaborer avec le département médical à l'occasion de différentes missions telles que la pharmacovigilance, la gestion des essais cliniques et la veille médicale.

1.La veille médicale et épidémiologique

La documentation médicale d'un laboratoire est gérée soit par un service de documentation à proprement parlé soit par le département médical lui même, selon la taille de la structure.
Les références bibliographiques nécessaires à la réalisation et la validation des documents publicitaires y sont analysées et archivées. Ces références constituent des preuves à l'appui des arguments médicaux avancés par le laboratoire auprès des professionnels de santé.
La veille médicale est donc essentielle puisqu'elle permet une mise à jour des arguments médicaux utilisés par la force de vente. La publication d'une étude peut avoir des conséquences majeures sur la vie d'un médicament. La découverte d'une nouvelle propriété thérapeutique peut entraîner une extension d'indication. Inversement, la découverte d'effets indésirables jusqu'alors inconnus peut entraîner un déclin des prescriptions, voire une tempête médiatique que le laboratoire concerné doit alors savoir gérer.
Les publications récemment parues sont recherchées dans des bases de données type Medline.

Le département médical est chargé de trier les études qui sont aptes à être citées dans les documents publicitaires élaborés au sein du laboratoire.
La commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage du médicament a émis en mars 2002 des recommandations sur les sources de données pouvant être utilisées dans les documents publicitaires :

- Les études référencées doivent être publiées dans une revue à comité de lecture et réalisées dans les conditions d'utilisation du médicament définies par son l'AMM et les autres référentiels existants (avis de la transparence, recommandations de bonnes pratiques...). Les études non

publiées peuvent être utilisées si elles sont issues du dossier d'AMM et conformes au libellé de l'AMM.

- Les résumés de communication de congrès ou abstracts peuvent être utilisés s'ils sont conformes au libellé de l'AMM et aux référentiels existants, s'ils sont récents (moins de 12 mois) et s'ils sont publiés dans une revue référencée ou une base de données de référence.

En outre, le département médical se doit de pratiquer une lecture critique des articles scientifiques qu'il met à disposition du marketing. La lecture critique et l'interprétation des résultats d'essais cliniques consistent à évaluer s'il existe des preuves que le traitement apportera en pratique un bénéfice suffisant et pertinent. En d'autres termes, il s'agit d'évaluer si les données disponibles fournissent une preuve suffisamment fiable que le traitement permettra d'atteindre de manière satisfaisante le bénéfice thérapeutique recherché.

La lecture critique d'un résultat d'essai clinique porte sur trois axes :

- La validité interne de l'essai : la qualité méthodologique permet-elle de d'affirmer la fiabilité des résultats ?
- La validité externe de l'essai : les résultats sont-ils concordants avec les autres connaissances sur le sujet ou sont-ils isolés ?
- La pertinence clinique des résultats de l'essai : les résultats représentent-il un bénéfice intéressant en pratique ? Sont-ils extrapolables à la population globale des patients concernés ? La taille de l'effet est-elle évaluée de façon précise et est-elle importante ?

Le but de la méthodologie d'un essai est de construire des expériences qui ne sont pas exposées au risque de biais. Le biais est une erreur systématique entre une estimation et la véritable valeur d'un paramètre estimé. Contrairement aux fluctuations aléatoires dont les conséquences sont diminuées par l'augmentation du nombre de sujets, l'erreur induite par un biais est constante quel que soit le nombre de sujets. Un plan d'expérience doit donc être construit de façon à ne pas laisser de biais venir fausser les résultats obtenus. Voici les grands principes méthodologiques qui permettent d'éviter les biais :

- L'utilisation d'un groupe contrôle permet d'éviter le biais de confusion, biais introduit par les facteurs de confusion survenant quand il n'y a pas de groupe contrôle
- La randomisation empêche la survenue d'un biais de sélection qui est dû au fait que deux groupes ne soient pas comparables initialement
- Le double-insu ou double aveugle permet d'éviter deux biais. Le biais de suivi survient lorsque les groupes ne sont pas comparables au cours du suivi de l'essai. Le biais d'évaluation survient lorsque le critère de jugement n'est pas recherché de la même manière entre les groupes de traitement.
- L'analyse en intention de traiter permet d'éviter le biais d'attrition qui apparaît lorsque certains patients se retirent de l'analyse en cours d'essai. L'analyse en intention de traiter compare l'efficacité et la tolérance du traitement testé et du traitement de référence en tenant compte de l'ensemble des patients inclus, qu'ils aient ou non poursuivi l'essai jusqu'au bout. Elle s'oppose à l'analyse per protocole qui tient compte uniquement des données relatives aux sujets ayant participé à l'étude jusqu'à son terme. Un essai de bonne qualité doit notamment présenter moins de dix pour cent de sujets perdus de vue. L'approche conservatrice de l'analyse en intention de traiter attribue arbitrairement un mauvais résultat aux personnes ayant arrêté l'étude afin de ne pas surestimer le bénéfice du traitement évalué.

La qualité de la méthodologie est également évaluée à travers le choix des critères d'inclusion et d'évaluation :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion définissant la population de l'étude doivent éviter toute hyper-sélection qui rendraient les résultats de l'étude non extrapolables à population réelle de patients concernée.
- Les critères d'évaluation ou de jugement du médicament testé doivent permettre de mettre en évidence un effet du traitement étudié. Le critère principal doit être unique, cliniquement pertinent, consensuel, validé et facilement mesurable (fréquence de survenue d'un événement, taux de mortalité, durée d'une maladie...). Les critères secondaires doivent être complémentaires du critère principal et cliniquement significatifs.

Attention une absence d'efficacité sur le critère principal de peut pas être compensées par une efficacité sur un critère secondaire. Le choix du critère d'évaluation se faisant avant le début de l'étude est donc crucial.

Une fois la méthodologie contrôlée, il est essentiel de garder un œil critique sur l'analyse des résultats formulée dans la publication. Les résultats présentés dans les éléments publicitaires doivent être au minimum statistiquement significatifs. Ceci permet de s'assurer que le résultat énoncé a de fortes chances d'être réel et non pas le fruit du hasard.

2.La gestion des essais cliniques

La plupart des laboratoires externalisent une grande partie des tâches liées à la gestion des essais cliniques. La location de services auprès de prestataires spécialisés répond au soucis croissant de flexibilité des entreprises. La principale mission du département médical en ce qui concerne les essais cliniques est donc la sélection de CRO (Clinical Research Organisation) partenaires répondant au mieux aux besoins du laboratoire.

Les CRO sont des prestataires de service spécialisés dans la gestion des essais cliniques. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent faire appel à leurs services afin de bénéficier de leur savoir faire et de leur base de données patients. Parmi les acteurs participant à la réalisation d'un essai clinique[36], le CRO joue le rôle de moniteur des opérations. Le laboratoire commanditaire de l'essai est le promoteur et les Médecins chargés du suivi clinique de l'essai sont les investigateurs. Ainsi un exploitant pharmaceutique ne possédant pas d'unité de recherche clinique en France, a la possibilité d'organiser des essais chez une population française. En outre, chaque CRO étant plus ou moins spécialisé dans un domaine thérapeutique, chaque projet d'essai clinique nécessite une sélection du CRO le plus compétent.

Les CRO proposent différentes prestations.

[36] Annexe 7 : Les acteurs d'un essai clinique

Certains CRO réalisent l'analyse de la faisabilité de l'essai clinique en fonction du protocole proposé par le laboratoire, de la pathologie concernée, des critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'essai, du délai imparti pour la réalisation de l'essai. Une des principales difficultés est le recrutement des patients pour l'essai. La population sélectionnée doit répondre strictement aux critères d'inclusion et les individus doivent être assez nombreux.
Le CRO se charge également de la gestion du projet : le coût du projet varie selon les exigences de délai du laboratoire. En effet plus le temps imparti pour l'essai clinique est court, plus le nombre d'investigateurs à engager est important, donc plus l'essai est coûteux.
Le CRO réalise le monitoring de l'essai. Il s'agit de la direction opérationnelle de l'essai. Celle-ci est réalisée soit par la gestion des ARCs (Attachés de Recherche Clinique) et des investigateurs répartis sur le territoire (en secteur hospitalier ou en cabinet), soit par l'intermédiaire d'un SMO (Site Médical Organisé), une structure intégrant les moyens et les acteurs. Les SMO sont des structures très développées aux Etats-Unis qui commencent seulement à se constituer en France. Les SMO réunissent des assistantes d'essais cliniques responsables de l'organisation logistique des essais et de la gestion des données grâce au réseau informatique, des infirmières chargées des analyses médicales au sein du plateau technique et un investigateur principal responsable de la structure. Les SMO permettent donc de centraliser les documents, le recueil de données, la réalisation des analyses biologiques. Les médecins investigateurs sélectionnés sont responsables du recrutement des patients et du suivi médical. Par contre ils sont déchargés des aspects administratifs du protocole.

La déclaration annuelle des essais cliniques en cours à la commission nationale informatique et liberté (CNIL) est réalisée en doublon par le laboratoire promoteur de l'essai et par le CRO chargé de l'essai.

3.La pharmacovigilance

L'objectif de la pharmacovigilance est l'identification, l'évaluation et la prévention du risque d'effets indésirables des médicaments afin de préserver la

santé publique. Cette discipline regroupe donc le signalement et le recueil d'informations concernant les effets indésirables, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et enfin la réalisation d'études concernant la sécurité d'emploi des médicaments.[37]

(1)La pharmacovigilance en Europe

Chaque pays européen possède son propre système de pharmacovigilance dont l'organisation et le statut diffèrent selon les réglementations nationales, en accord, cependant avec l'esprit des Directives européennes. Ainsi chaque agence nationale doit communiquer à l'agence européenne du médicament , l'EMEA, dans un délai de quinze jours, toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur son territoire avec un médicament enregistré en procédure centralisée. La Directive 2000/38/CE mettant en place ce même système pour les médicaments bénéficiant d'une AMM nationale ou par reconnaissance mutuelle n'est pas encore transposée dans toutes les réglementations nationales.[38]

Cette même Directive prévoit la mise en place, au sein de la communauté, d'un réseau informatique permettant des échanges rapides d'informations. La base de données européenne d'effets indésirables, EudraVigilance, est déjà implémentée et est compatible avec les exigences en matière de transmission électronique de données de pharmacovigilance émises par la conférence internationale d'harmonisation (ICH). La balle est désormais dans le camp des agences sanitaires nationales et des industriels qui doivent mettre en place des réseaux afin d'être en mesure de transmettre électroniquement leurs données au plus tôt et donc d'accélérer la prise en compte des notifications relevées sur le terrain. La date officielle théorique d'implémentation dans l'ensemble de la communauté européenne de la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance n'ayant pu être respectée, des systèmes transitoires de transmission sont mis en place au niveau national.

---

[37] Art. R. 5144-1 du Code de la santé publique

[38] C. MOREAUX, Pharmacovigilance avancées européennes, Pharmaceutiques, octobre 2002, n°100

(2)La pharmacovigilance en France

Le patient ou le professionnel de santé rapportant un effet indésirable peut le déclarer soit au laboratoire commercialisant le produit soit à un des centres régionaux de pharmacovigilance. Toute notification d'effet indésirable sera finalement communiquée aux autorités.

(a)Les différents types d'effets indésirables

L'article R. 5144-4 du Code de la santé publique, donne la définition des différents types d'effets devant être reportés.

- tout effet indésirable, soit toute 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 la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;
- tout effet indésirable grave, soit un effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ;
- tout effet indésirable inattendu, soit un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- tout mésusage, soit toute utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit, à l'exclusion de la pharmacodépendance et de l'abus qui font l'objet d'une vigilance qui leur est propre.

(b)Le circuit de report d'un effet indésirable

Le système de pharmacovigilance français se caractérise par un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ils sont répartis au sein des centre hospitaliers de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé. En tant que structure de pharmacovigilance, un CRPV est placé au sein d'un service de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique et participe à l'organisation officielle décentralisée de la

pharmacovigilance. L'ensemble des données recueillies par ces centres sont centralisées au sein d'une base de données nationale complétée par les CRPV. Les notifications qui y sont enregistrées sont analysées par le comité technique et la commission nationale de pharmacovigilance qui sont chargés de donner un avis consensuel aux autorités compétentes sur les mesures à prendre notamment sur les éventuelles enquêtes de pharmacovigilance à mener.[39] Ces enquêtes mènent exceptionnellement à des retraits de médicaments du marché. La mesure la plus courante étant une modification du résumé des caractéristiques du produit.

Toute entreprise exploitant un médicament doit se doter d'un service de pharmacovigilance. Le responsable de la pharmacovigilance au sein d'un exploitant pharmaceutique est le pharmacien responsable qui peut déléguer cette fonction à un médecin ou un autre pharmacien.
Le responsable de la pharmacovigilance permanent et qualifié en pharmacovigilance est l'interlocuteur des autorités compétentes, son nom doit leur être communiqué[40]. Il est chargé du recueil et de l'évaluation des données relatives aux effets indésirables présumés, mésusages et abus des médicaments du laboratoire. En cas d'enquête de pharmacovigilance, les centres régionaux collaborent avec le département responsable de la pharmacovigilance du laboratoire pour une meilleure analyse des données.

En France le circuit des notifications de pharmacovigilance s'apprête à subir des changements liés à la transmission électronique des données au niveau européen. A terme, les industriels seront chargés de transmettre les notifications d'effets indésirables graves à la fois à l'AFSSAPS et à l'agence européenne, l'EMEA.

Le circuit actuel est le suivant :

- La déclaration d'urgence des effets indésirables graves : le laboratoire dispose de quinze jours calendaires pour transmettre une notification d'effet indésirable grave survenu en France à l'AFSSAPS sous forme

[39] Bonnes pratiques de pharmacovigilance, décembre 1994
[40] Art. R. 5144-17 du Code de la santé publique

d'une fiche CIOMS-I[41]. Si l'exploitant local n'est pas titulaire de l'AMM du médicament concerné, il doit envoyer la déclaration d'effet indésirable à sa maison-mère qui se charge de rédiger la fiche envoyée à l'AFSSAPS. L'AFSSAPS se charge, jusqu'à implémentation complète du système de transmission électronique, de transmettre le informations à l'EMEA.

- Les déclarations périodiques de pharmacovigilance pour tous les effets indésirables : le responsable de la pharmacovigilance du titulaire doit inclure toutes les notifications d'effets indésirables dans le rapport périodique de pharmacovigilance ou PSURS (Periodic Safety Update Report Summaries). Les effets indésirables non graves n'ont pas à être déclarés dans les quinze jours suivant leur notification, ils sont simplement mentionnés dans le rapport de pharmacovigilance suivant leur survenue. Ces rapports, accompagnés du document CIOMS-II (résumé standardisé du PSURS) et rédigés par le titulaire de l'AMM, sont transmis par les exploitants locaux aux autorités nationales et directement à l'EMEA. Chaque PSUR est une synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables que le laboratoire a déclarés ou qui lui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produits qu'il exploite.

  La périodicité de ces PSURS est définie comme suit :

  - A partir de l'obtention de la première AMM, un PSUR doit être transmis tous les 6 mois aux autorités pendant 2 ans
  - Puis annuellement pendant les 3 années suivantes
  - Enfin tous les 5 ans[42]
  - En outre un rapport de pharmacovigilance doit pouvoir être transmis aux autorités par le laboratoire à tout moment sur simple demande.

---

[41] Annexe 8 : Fiche CIOMS-I (CIOMS : Council for International Organizations of Medicinal Sciences, Organisation internationale non gouvernementale à but non lucratif établie conjointement par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'UNESCO en 1949. Il s'agit d'un représentation de la communauté biomédicale chargée de promouvoir les activités biomédicales et servir l'intérêt scientifique commun. Des groupes de travail du CIOMS ont notamment harmoniser les fiches de report d'effets indésirables graves et les résumés de rapport périodique de pharmacovigilance désormais utilisés à l'international, www.cioms.ch).

[42] Art. R. 5144-20 du Code de la santé publique

- L'archivage des données de pharmacovigilance : toute notification est archivée par l'exploitant et par le titulaire
- La prise en compte des notifications d'effets indésirables : une mesure corrective peut être éventuellement mise en œuvre selon la nature de l'effet déclaré
- Suivi des dossiers : le laboratoire doit tenir informée la personne ayant déclaré l'effet indésirable[43]

(c)L'imputabilité

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalité existant entre la survenue d'un événement indésirable et la prise d'un traitement médicamenteux. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population. Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles reposent soit sur des approches de type arbre de décision ou algorithme, soit sur une approche de type probabilités conditionnelles[44]. Une méthode officielle est d'utilisation obligatoire en France, y compris pour les responsables de la mise sur le marché dans le cadre de la déclaration obligatoire. Elle est donc utilisée par le service médical avant envoi de la notification de l'effet à l'AFSSAPS. Cette méthode française, créée en 1978, combine trois critères chronologiques et trois critères sémiologiques (détermination de l'imputabilité intrinsèque à l'événement indésirable) et est accompagnée d'un score bibliographique (détermination de l'imputabilité extrinsèque).

Les critères chronologiques évalués sont le délai de survenue de l'effet vis à vis de la prise médicamenteuse, l'effet survenant à l'arrêt du traitement et l'effet d'un ré-administration du traitement. Un score de C0 (rôle du médicament dans la survenue de l'événement est exclu) à C3 (rôle très net du médicament).

---

[43] Annexe 9 : Circuit de déclaration d'un effet indésirable grave
[44] Bonnes pratiques de pharmacovigilance, décembre 1994

Les critères sémiologiques tentent de relier l'effet à une cause iatrogène ou autre. Un score de S1 (cause iatrogène douteuse) à S3 (cause iatrogène vraisemblable) est attribué à l'événement.
Une table permet de croiser les critères C et S et de déterminer l'imputabilité I, classée de I0 à I4 (imputabilité la plus forte).
Le score bibliographique est élaboré à partir des données de la littérature, de l'AMM, du Vidal concernant l'effet indésirable notifié. Les ouvrages de références permettant de telles recherches sont le Martindale, Goodman et Meyler's. Un score de B0 (aucune littérature ne décrit cet effet) à B3 (littérature abondante) est attribué.

L'application de cette méthode nécessite un recueil précis et fiable des informations liées au signalement de l'effet indésirable. Cette méthode est une base de travail qui n'est ni exacte ni unique. Elle reste subjective. Si elle est encore d'actualité aujourd'hui, elle risque de disparaître lors de l'harmonisation totale des systèmes de pharmacovigilance européens. La tendance est plus aux études pharmaco-épidémiologiques qui permettent d'évaluer les effets indésirables par une approche par probabilités et test d'hypothèses.
De même, le système français de notification spontanée sera sans doute amené à évoluer. On estime aujourd'hui que seulement 10 % des effets indésirables sont notifiés. Une des possibilités seraient de calquer la pharmacovigilance sur d'autres vigilances telles que la matériovigilance qui repose sur un réseau de correspondants locaux implantés dans différents établissements de santé partout en France en plus des hôpitaux.[45]

[45] C. MOREAUX, Pharmacovigilance avancées européennes, Pharmaceutiques, octobre 2002, n°100

C.Les relations avec les autorités compétentes

Le département des affaires réglementaires jouent un rôle d'interface entre le laboratoire et les autorités compétentes. Il gère notamment les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les dossiers d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), les dossiers de dépôt de publicité, les dossiers de demande de prix et de remboursement.

En France, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est le principal interlocuteur compétent en matière de sécurité sanitaire. C'est un établissement public de l'état, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Cette agence a été créée par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle s'est substituée à l'ancienne Agence du Médicament le 9 mars 1999.
Elle est chargée d'assurer la protection de la santé publique pour l'ensemble des produits de santé notamment les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, les produits de thérapie génique et cellulaire, les produits cosmétiques.[46]

1.L'enregistrement des produits pharmaceutiques

a)Les procédures d'enregistrement

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) et l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour la France. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de

[46] Rapport d'activité de l'AFSSAPS 2001

demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Il existe deux types de procédures de demande d'AMM : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs états membres de la communauté européenne et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un état membre.

(1)Les procédures communautaires

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la communauté européenne a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments.

L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement (CEE) n°2309/93), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle entrée en vigueur dès janvier 1995 (prévue notamment dans les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE amendées par la 93/39/CEE).

(a)La procédure centralisée

Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies (mentionnés à la partie A de l'annexe du règlement CEE n°2309/93) et optionnelle pour les nouvelles substances actives (produits couverts par la partie B de l'annexe du règlement CEE n°2309/93) dont l'éligibilité est laissée à l'appréciation de l'agence européenne.

Le dossier de demande est déposé à l'EMEA dont le siège est à Londres. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'union européenne.

L'obtention de l'AMM passe par trois étapes : la phase de pré-soumission, la phase de dépôt de demande et la phase d'évaluation de la demande.[47]

[47] www.leem.fr

(i)Phase de pré-soumission

A tout moment lors de la phase de développement du médicament, la firme a l'opportunité de consulter le comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) de l'EMEA pour avis scientifique ou question relative aux essais et études permettant de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.
Dans les quatre à six mois précédant la demande d'AMM par procédure centralisée, le demandeur informe l'EMEA de son intention de soumettre cette demande et fournit dans la mesure du possible la date envisagée pour ce dépôt. Des rencontres sont alors organisées entre le demandeur et l'agence européenne afin de valider la conformité de la demande aux exigences légales et d'organiser les aspects procéduraux. Un responsable de projet, chargé de coordonner les relations entre le demandeur, le comité des spécialités pharmaceutiques, le rapporteur, l'éventuel co-rapporteur, la commission européenne et les autorités nationales compétentes est désigné par l'EMEA. [48]
Environ trois mois avant la soumission l'EMEA communique les informations suivantes au demandeur :

- la confirmation de l'éligibilité du produit pour l'évaluation par la voie de la procédure centralisée
- la conformité du nom de marque proposé par le demandeur
- la coordination des inspections des sites de fabrication prévues dans la période des 210 jours impartis à l'évaluation. Cette mission est confiée aux autorités nationales compétentes
- le nom du rapporteur et co-rapporteur choisis parmi les membres du CSP après avis du demandeur
- le montant des redevances prévues
- les exigences en matière de nombre de copies du dossier

(ii)Phase de soumission de la demande

La date de soumission correspond au jour de début de la procédure, qui a été préalablement fixé en accord avec l'EMEA, moins quinze jours. Ces quinze

[48] EMEA pre-submission guidance for users of the centralised procédure – EMEA/H/38179/1998

jours permettent à l'agence d'étudier la recevabilité du dossier. Si des pièces manquent, une date limite peut être imposée au demandeur pour régulariser la demande. Cette date dépassée, la procédure est annulée.
Les pièces à fournir lors de la soumission sont :

- une copie du dossier
- deux copies de la Partie I
- les maquettes du projet de conditionnement
- certains documents requis dans le cas d'utilisation d'organismes génétiquement modifiés
- pièces justifiant de l'installation du demandeur sur le territoire de l'union européenne
- identification des personnes responsables de la pharmacovigilance, de l'information scientifique sur le produit et du rappel de lots

(iii)Phase d'évaluation

Dès que le dépôt est validé, un calendrier de la procédure est fixé. La phase d'évaluation doit aboutir après 210 jours à une opinion du CSP et après 300 jours maximum à la finalisation du rapport public européen d'évaluation (EPAR)[49]. La procédure peut être arrêtée donc l'horloge bloquée momentanément pour permettre au demandeur de répondre à certaines questions de l'EMEA survenant lors de l'évaluation du dossier.
L'ampliation d'AMM est émise par l'EMEA en anglais. Chaque autorité nationale est ensuite chargée d'émettre l'ampliation nationale dans la langue locale.

La procédure centralisée a le mérite d'être relativement rapide, efficace et transparente mais elle concerne en priorité les médicaments innovants. Un des objectifs de la réforme de la législation pharmaceutique européenne serait d'améliorer encore cette procédure d'enregistrement en réduisant les délais d'évaluation. De plus, les industriels apprécieraient son extension aux génériques et aux médicament orphelins.[50]

[49] Rapports disponibles sur le site internet de l'EMEA
[50] F. KLEIN, L'harmonisation progressive des procédures d'enregistrement des médicaments, ACIP Magazine, p 5, n°207

Par ailleurs cette procédure ne facilite pas les partenariats entre industriels du médicament puisqu'elle impose qu'il y ait un seul titulaire d'AMM pour un produit donné dans tous les pays européens.

(b)La procédure de reconnaissance mutuelle

Le laboratoire dépose son dossier dans l'un des états membres, qualifié d'état membre de référence (RMS, reference member state). Si l'autorisation est accordée par l'autorité compétente de cet état, elle peut être étendue aux autres états par une procédure de reconnaissance mutuelle. Le demandeur est libre de choisir les états auxquels cette demande sera étendue.

Depuis le 1er janvier 1998, la procédure de reconnaissance mutuelle s'applique obligatoirement :

- à l'enregistrement d'un médicament dans plu d'un état membre de l'union européenne sauf pour les médicaments entrant dans les conditions de la procédure centralisée
- aux modifications des termes d'une AMM obtenue par la procédure de reconnaissance mutuelle après le 1er janvier 1995
- aux modifications des termes d'une AMM obtenue par la procédure de concertation avant le 1er janvier 1995

La procédure de reconnaissance mutuelle peut être initiée par :

- le titulaire d'une AMM nationale qui souhaite étendre la commercialisation de son produit à un ou plusieurs états membres de l'union européenne
- un état membre saisi d'une demande d'AMM qui veut bénéficier de l'évaluation du dossier déjà en cours dans un autre état membre

Les étapes de la procédure sont les suivantes[51] :

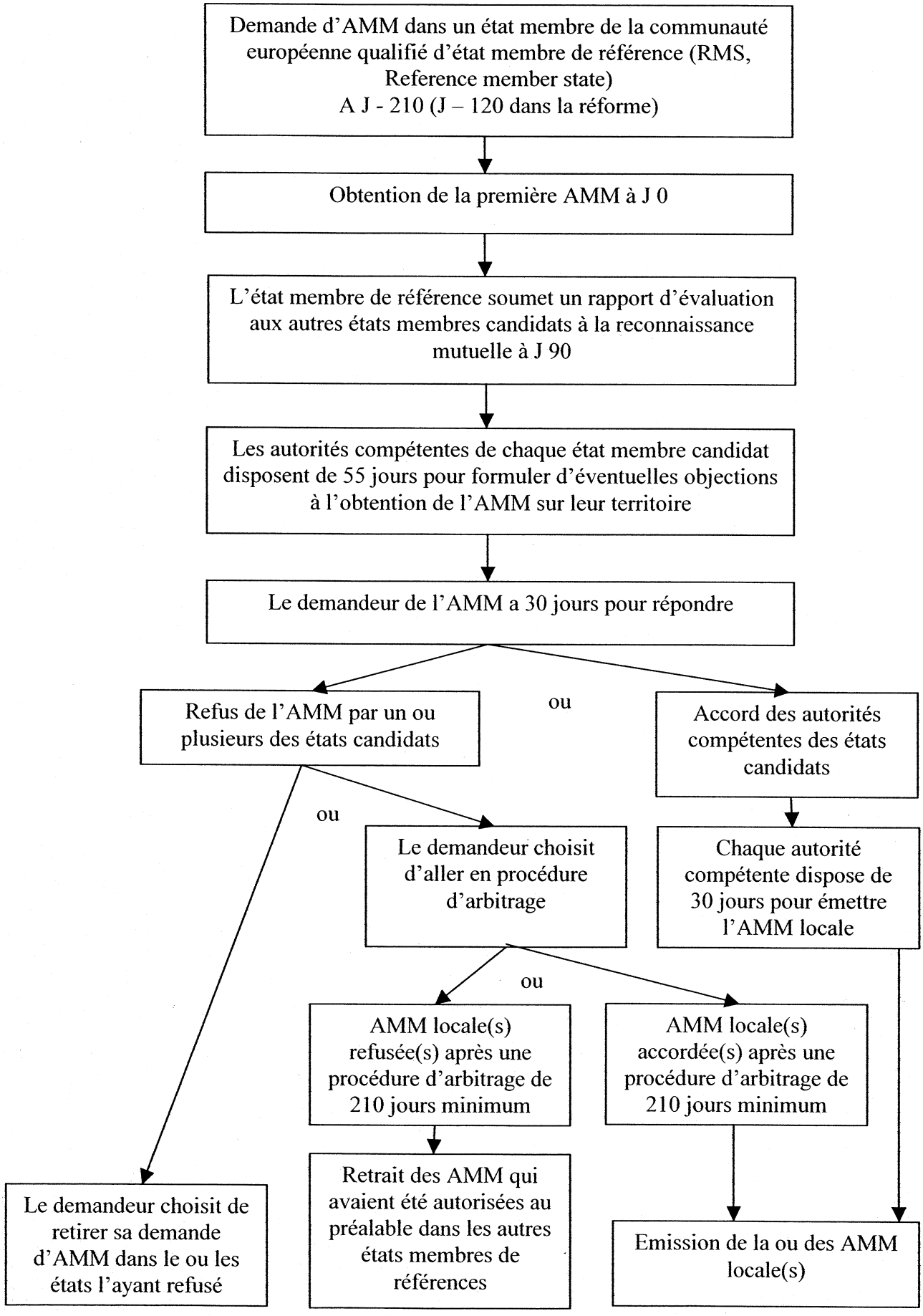
- Le demandeur dépose sa demande d'AMM auprès des autorités compétentes de l'état membre de référence, lequel dispose de 210 jours pour évaluer le dossier et octroyer ou non l'AMM initiale.

[51] Annexe 10 : Les étapes de la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

- En vue d'une reconnaissance mutuelle de l'AMM initiale dans un ou plusieurs autres états membres, nommés états membres concernés (CMS, concerned member states), le titulaire demande au RMS d'élaborer un rapport d'évaluation ou de le mettre à jour s'il existe, ceci dans un délai de 90 jours.
- Le titulaire soumet le dossier de demande à l'autorité compétente du ou des CMS, certifie l'identité du dossier déposé au dossier accepté par le RMS et informe des éventuelles modifications survenues entre temps. Le titulaire notifie au comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) de l'agence européenne la demande de reconnaissance mutuelle, la liste des CMS, la date de dépôt de la demande et adresse une copie de l'AMM initiale.
- Le RMS transmet le rapport d'évaluation aux CMS qui disposent de 90 jours à partir de la réception de la demande et du rapport pour reconnaître ou non l'AMM initiale. Durant ce délai un dialogue animé par le RMS doit se mettre en place avec les CMS et le demandeur pour prendre en compte et apporter des solutions aux objections soulevées par les CMS.
- Deux cas sont alors possibles :
    - oSi l'AMM initiale est reconnue, le CMS informe le RMS, le demandeur et le CSP. L'autorité compétente locale dispose alors de 30 jours pour octroyer l'AMM nationale.
    - oUn CMS peut s'opposer à l'octroie d'une AMM sur la base de l'existence d'un risque pour la santé publique lié aux critères de qualité, sécurité et d'efficacité du médicament. Si l'AMM initiale n'est pas reconnue, soit le demandeur retire sa demande dans le CMS en question avant le jour 90 (10 % des dossiers sont retirés), soit le demandeur laisse le CSP engager au jour 90 une procédure d'arbitrage (1 % des dossiers vont en arbitrage)[52] aboutissant à une décision communautaire contraignante.

[52] F. KLEIN, L'harmonisation progressive des procédures d'enregistrement des médicaments, ACIP Magazine, p 5, n°207

Schéma résumant la procédure de reconnaissance mutuelle



En pratique le dialogue a été renforcé grâce au groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MFRG, mutual recognition facilitation group) qui a élaboré une procédure opératoire standard. Elle met en place un calendrier informel des 90 jours afin d'améliorer la communication entre les différents acteurs et réduire les recours en arbitrage.
Les temps forts de cette procédure sont :

- le jour 55 : les CMS communiquent toutes leurs objections sérieuses au RMS qui coordonne le dialogue qui s'en suit et fait parvenir les réponses du demandeur aux CMS.
- le jour 85 : les CMS communiquent leurs ultimes divergences afin de laisser le temps au demandeur de se retirer de la procédure s'il le souhaite.

La procédure de reconnaissance mutuelle est une procédure flexible pour le demandeur puisqu'elle lui permet de choisir les pays dans lesquels il souhaite commercialiser ses produits. En outre, elle facilite les partenariats entre industriels puisqu'il peut exister différents titulaires d'AMM pour un même produit en fonction des pays.

(2)La procédure nationale

Ce type de procédure est de moins en moins utilisé puisqu'il s'applique aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

Le dossier de demande est établi selon le modèle européen et déposé par le demandeur à l'AFFSAPS. La commission technique consultative d'AMM a pour rôle d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament selon les critères de qualité, sécurité et efficacité en dehors de toute considération économique. La règle veut que le produit évalué présente un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.
Le directeur de l'agence signe les autorisations qui sont ensuite publiées au journal officiel. Un numéro d'enregistrement, le NL est attribué à la spécialité

pharmaceutique. Il sera reporté sur le conditionnement sous le libellé « Médicament autorisé n°... »

(3)Les procédures d'enregistrement en dehors de l'union européenne

Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser leurs produits hors union européenne doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés. Pour les Etats-Unis, il s'agit de la FDA (federal drug administration) et pour le Japon de Kosheiho. En vue de faciliter l'enregistrement dans ces pays, l'ICH (international conference on harmonization) a engagé un processus d'harmonisation mondiale de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments.

b)La gestion des dossiers d'AMM

(1)La demande d'AMM

Un format pour la présentation du dossier d'AMM a été accepté par les Etats Membres de l'Union Européenne aussi bien pour les demandes évaluées par les procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle et procédure centralisée) que pour les demandes nationales.
Parmi les publications officielles de la communauté européenne figure le volume II « Notice to applicant »[53] ou avis aux demandeurs qui présentent les règles standardisées de soumission des dossiers de demandes d'AMM en Europe. Un formulaire de demande, « l'Application form », fourni dans cet avis doit être complété et joint à tout dossier de demande d'AMM.

Le format officiel du dossier de demande est en pleine mutation. La période de transition entre l'ancien format et le nouveau format CTD (commun technical

[53] Annexe 11 : Notice to Applicant (Volume IIB mars 2003)

document) est d'actualité puisque le CTD est théoriquement en vigueur depuis le 1er juillet 2003. L'adoption de ce format standardisé au niveau mondial, permise par la 5ème conférence internationale d'harmonisation (ICH 5), est une avancée spectaculaire vers la convergence des procédures d'enregistrement des médicaments dans les trois régions Europe, Japon et Etats-Unis.

Le dossier de demande d'AMM au format CTD est organisé en cinq modules[54] :

- Module I : Informations administratives, module spécifique à la région de dépôt de la demande
- Module II : Résumés
- Module III : Qualité
- Module IV : Etudes non cliniques
- Module V : Etudes cliniques

Les modules II à V sont communs, ce qui permet aux industriels de gagner du temps dans l'élaboration de leurs demandes.

L'organisation des dossiers d'AMM déposés en France sous l'ancien format était la suivante :

- Partie I : Résumé du dossier : renseignements administratifs, résumé des caractéristiques du produit, rapports d'experts
- Partie II : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique
- Partie III : Documentation toxicologique et pharmacologique
- Partie IV : Documentation clinique
- Partie V : Renseignements particuliers

Si le format du dossier et le formulaire de demande sont désormais standardisés, chaque autorité nationale a ses propres exigences en terme de nombre d'exemplaires à déposer, de présentation administrative des dossiers et de versement de redevances.
L'AFSSAPS communique donc ces exigences aux industriels dans son avis aux demandeurs[55]. Un tableau récapitule les nombres d'exemplaires à déposer en fonction de la procédure d'enregistrement. De même un bordereau de redevance affichant les montants des redevances de l'agence selon les

[54] Annexe 12 : Organisation du CTD
[55] Annexe 13 : Avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain

dossiers (demande d'AMM, variation, renouvellement...) est à joindre à chaque dépôt.

Si les dossiers de demande d'AMM sont encore déposés sous leur format papier, les autorités réglementaires internationales travaillent à l'élaboration d'un format de soumission électronique, l'e-CTD.

(2)Les variations du dossier d'AMM

Une fois l'AMM obtenue, celle-ci doit être mise à jour en fonction des changements affectant le contenu du dossier (par exemple nouveau site de fabrication, changement du procédé de synthèse d'un composant, ajout d'une nouvelle indication...). Ces modifications sont des variations du dossier d'AMM. Les dossiers de variations contenant l'ensemble des documents prouvant les modifications avancées doivent être déposés pour validation par les autorités et émission d'un rectificatif d'AMM.
Les règlements européens sur les modifications des AMM n° 541/95 et 542/95 ont été annulés et respectivement remplacés par les règlements 1084/2003 (concernant les procédures décentralisées) et 1085/2003 (concernant les procédures centralisées), parus au journal officiel de l'union européenne n°L159 du 27 juin 2003.
Cette nouvelle réglementation a pour but de faciliter et d'accélérer les procédures visant à modifier une autorisation de mise sur le marché.

Les différents types de changements pouvant survenir dans un dossier d'AMM sont classés en trois catégories[56]. A chaque catégorie s'applique une procédure de notification particulière.
Les modifications mineures ou de type I sont subdivisées en deux groupes : les IA et les IB se différenciant par les procédures de notifications aux autorités.
Les modifications majeures sont les variations dites de type II.

[56] Annexes I des règlements 1084/2003 et 1085/2003, parus au journal officiel de l'union européenne n°L159 du 27 juin 2003.

Qu'il s'agisse d'un médicament autorisé suite à une procédure centralisée ou décentralisée, les notifications des types de modifications du dossier d'AMM se font sur le même principe.
Plusieurs variations ne peuvent être déposées simultanément pour un même dossier. Le titulaire attend la fin d'une procédure de variation pour en déposer une autre.

(a)Modification de type IA

Une notification de modification de type IA devient automatiquement valide 14 jours après son dépôt. C'est la notification la plus rapide aussi nommée « tell and do ».
Exemples de type IA : changements administratifs (nom du fabricant...), changement de la taille du packaging...

(b)Modification de type IB

Une notification de modification de type IB devient valide si dans les 30 jours suivant son dépôt, le titulaire ne reçoit pas d'avis contraire des autorités compétentes.
Exemples : remplacement d'un excipient par un autre comparable, changement de la durée de conservation du produit, abandon d'une forme pharmaceutique ou d'un dosage...

(c)Modification de type II

Une notification de modification de type IB devient valide après décision de la commission interne à l'autorité nationale compétente dans le cas d'une procédure décentralisée ou après émission du rapport d'évaluation de l'état membre de référence dans le cas d'une procédure centralisée. Le délai d'évaluation du dossier est de 60 jours. La procédure peut être suspendue si l'évaluateur demande des renseignements complémentaires au titulaire. Le délai d'évaluation peut être réduit en fonction de l'urgence de la question ou au

contraire étendu à 90 jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques.

(d)Procédure de restriction urgente

Des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité sont possibles depuis la parution des nouveaux règlements européens dur les modifications des AMM.

Si le titulaire, en cas de risque pour la santé humaine ou animale, prend des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité, il en informe immédiatement les autorités compétentes. Ces mesures sont réputées acceptées si les autorités ne formulent pas d'objection dans les 24 heures.

Si les autorités imposent ce type de mesures au titulaire celui-ci doit déposer une demande de modification tenant compte de ces mesures dans un délai défini avec les autorités.

(3)Le renouvellement de l'AMM

Toute AMM est délivrée pour une durée de cinq ans et est ensuite renouvelable par période quinquennale.[57]

La révision de la législation pharmaceutique portant sur les modifications de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et du règlement n°2309/93, s'oriente vers une suppression de ce renouvellement quinquennal. Il serait remplacé par une augmentation des fréquences des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURS) permettant une veille sanitaire accrue sur les médicaments.

[57] Art. L. 5121-8 du Code de la santé publique

c)La gestion des dossiers d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'utilisation thérapeutique d'une spécialité pharmaceutique chez l'Homme suppose que le produit ait préalablement fait l'objet d'une AMM aux conditions énoncées par le Code de la santé publique[58].Cette règle comporte des exceptions, dont la dispensation des produits utilisés pour la réalisation d'essais cliniques destinés à permettre au fabricant de justifier de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique d'un médicament, afin d'obtenir l'autorisation de le commercialiser. La loi 92-1229 du 8/12/1992 organise une nouvelle exception à cette règle, l'ATU qui est destinée à permettre la prise en charge de maladies graves ou rares, pour le traitement desquelles aucune spécialité n'est disponible sur le marché. L'ATU vise à mettre fin à une pratique non dépourvue d'intentions louables mais illicite au regard du droit français, dénommée « usage compassionnel » ou « usage humanitaire ».[59]

Si le dispositif d'ATU permet aux hôpitaux français de proposer aux patients des traitements innovants, issus des dernières recherches, la prescription d'un médicament sous ATU doit faire l'objet de multiples précautions. Un référentiel d'utilisation cohérent doit être mis à la disposition des praticiens, qui doivent exercer une surveillance accrue auprès des patients concernés.

Pour les laboratoires, l'ATU est une voie de recours pour les traitements n'ayant pas obtenu d'AMM.
En outre, un laboratoire ayant régulièrement des ATU nominatives accordées par l'AFSSAPS pour un de ces produits peut espérer dans un premier temps obtenir une ATU de cohorte permettant d'élargir à un groupe de patients l'autorisation de dispensation à l'origine uniquement nominative.
Toute demande d'AMM par procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ne débouche pas systématiquement sur l'accord de tous les états membres dans lesquels le dossier a été soumis. Par exemple le niveau d'exigence dans les

[58] Art. L. 5121-20 du Code de la santé publique
[59] Circulaire du SNIP n°01-0664

données cliniques peut varier d'un pays membre à l'autre et aboutir à une autorisation ou un refus d'AMM selon les cas.
Néanmoins les autorités compétentes, après un premier rejet de demande d'AMM, sont en mesure de revoir leur position si le laboratoire répond favorablement aux objections ou demandes d'informations complémentaires exprimées.

Le département des affaires réglementaires est chargé du suivi des dossiers d'ATU, de la gestion des envois de produits et des demandes d'importation si nécessaire. Le département médical intervient également dans la procédure de gestion des ATU puisque des documents médicaux doivent être fournis à chaque livraison de produit au praticien responsable de la dispensation.

Un hôpital français peut donc acheter un médicament n'ayant pas d'AMM en France mais étant autorisé dans un ou plusieurs pays de l'Union Européenne à la condition que ce produit ait fait l'objet d'une « Autorisation d'Importation » auprès de l'AFSSAPS et réponde à une des utilisations suivantes :

- Utilisation dans le cadre de la recherche biomédicale
- Utilisation dans le traitement de pathologies graves ou rares : la demande d'importation doit être accompagnée de la copie de l'ATU.

En 2001, 14 ATU de cohorte et 23 285 ATU nominatives[60] ont été accordées par l'Afssaps.

Le prix des médicaments sous ATU

Le ministère de l'Industrie et la Fédération hospitalière de France (FHF) convergent pour réclamer un rôle accru du comité économique des produits de santé (CEPS) dans la fixation des prix des médicaments sous ATU vendus aux hôpitaux. En effet la FHF remarque que "ce sont les industriels qui en fixent les prix au niveau européen et essaient de les maintenir au même niveau, une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue".

[60] Rapport d'activité de l' AFSSAPS 2001

La Cour des comptes adopte également une position très critique sur les médicaments sous ATU, dont le prix "échappe à tout contrôle" et dont le processus de mise à disposition est qualifié de "simple facilité de lancement d'une nouvelle molécule". En conséquence, les magistrats recommandent de "revenir à la conception classique des ATU (nominatives et gratuites) et mieux encadrer les ATU de cohorte".
Pour sa part, la DGCCRF remarque que la procédure des ATU "témoigne de la volonté de répondre à tout prix à la demande croissante des associations de malades" et juge que la recommandation de la Cour des comptes "mérite d'être mise en oeuvre sans délai".

Si ce pouvoir de contrôle devait être accordé au CEPS, cela constituerait un bouleversement majeur car les pouvoirs publics se donneraient alors les moyens d'influer sur le prix du médicament à l'hôpital, marché où, jusqu'à présent, les prix sont librement négociés par appels d'offres (cf nouveau code des marchés publics).[61]

A travers la question du contrôle des prix des médicaments sous ATU, se pose le problème de l'accès à l'innovation. En effet s'il est important de considérer l'efficacité et la tolérance clinique de ces traitements, une réflexion globale doit prendre en compte le financement de ces médicaments ainsi que les circuits décisionnels mis en place autour de leur usage. Jusqu'ici la logique éthique basée sur l'intérêt du patient a prévalu en France en matière d'innovation, notamment à travers la mise en place des budgets hospitaliers dédiés aux médicaments innovants.

[61] Agence de la Presse Médicale, communiqué du 18/09/02

2.La demande de prix et de remboursement

La demande de prix et de remboursement n'est envisagée qu'après obtention de l'AMM.

La procédure de fixation du prix d'un médicament dépend de son statut.

S'il s'agit d'un médicament OTC, le prix fabricant est librement fixé par le laboratoire commercialisant le produit et le prix public est fixé par le pharmacien le distribuant.

Par contre s'il s'agit d'un médicament remboursé par la sécurité sociale, le prix est administré et résulte, de même que le taux de remboursement, d'une négociation entre les autorités compétentes et l'industriel.[62]

La procédure d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments réservés à l'usage des collectivités passe par le dépôt de deux dossiers auprès de deux commissions de l'AFSSAPS[63] : le dossier de transparence auprès de la commission de la transparence et le dossier économique auprès du comité économique des produits de santé.

a)Dépôt du dossier de transparence

Le dossier de transparence est déposé à la Commission de la Transparence (Unité transparence du département de l'évaluation médico-économique appartenant à l'une des six directions de l' AFSSAPS, la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique ou DEMEIS).

Le dossier de transparence comprend :

- Dossier technique constitué des rubriques suivantes :
    - oCaractéristiques du médicament
    - oMédicaments comparables actuellement commercialisés
    - oEvaluation du service médical rendu

[62] Annexe 14 : Procédure de demande de prix et de remboursement

[63] Annexe 15 : Pièces requises pour une demande d'inscription ou de réinscription sur la liste des médicaments remboursables

- oAmélioration du service médical rendu
- oStratégie thérapeutique recommandée
- oJustifications des prévisions de vente compte tenu de la population cible
- oConditionnement

- Résumé des points développés dans le dossier technique :
  - oEpidémiologie
  - oMédicaments jugés comparables par le laboratoire
  - oEssais et données comparatives versés par le laboratoire
- Fiche de renseignements pour la commission de la transparence complétée
- Copie de l'AMM
- Une échelle d'évaluation de l'amélioration du service médical rendu ainsi présentée :
  - oASMR de niveau I : Progrès thérapeutique majeur
  - oASMR de niveau II : Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
  - oASMR de niveau III : Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
  - oASMR de niveau IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité
  - oASMR de niveau V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription
  - oASMR de niveau VI : Avis défavorable

  Le niveau d'ASMR doit tenir compte des différentes indications thérapeutiques et de la gravité de l'affection.

La commission de la transparence émet un avis sur le produit après avoir évalué son service médical rendu (SMR), son amélioration du service médical rendu (ASMR) et propose un taux de remboursement. L'analyse des données pharmaceutiques, médicales, épidémiologiques et économiques des spécialités ainsi qu'une comparaison de celles-ci entre elles, constituent la base des avis scientifiques rendus par la Commission de la transparence pour l'admission au

remboursement des médicaments par les régimes d'assurance maladie. Les avis de la commission de la transparence sont disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS : http://afssaps.sante.fr.

b)Dépôt du dossier économique

Le dossier économique, déposé au Comité économique des produits de santé (CEPS), comporte les documents suivants :

- La note d'intérêt économique présente le marché dans lequel évolue le médicament, évalue le coût total du traitement et situe le produit parmi les concurrents.
- La fiche de renseignements économiques comprend une justification du prix demandé par le laboratoire, une présentation de l'entreprise avec ses données économiques et les prévisions de ventes du produit
- Une copie de l'AMM

Le CEPS contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament et met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents, en application de la loi de financement de la sécurité sociale[64] votée chaque année. Après négociation avec le laboratoire concerné, par l'intermédiaire d'un rapporteur désigné par le comité, le prix est fixé de façon conventionnelle entre les deux parties.

Les conventions, qui ont une durée maximale de quatre ans, déterminent les relations entre le comité et chaque entreprise de santé en ce qui concerne un ou plusieurs médicaments commercialisés par le laboratoire. Elles fixent le prix du ou des médicaments remboursés, l'évolution possible de ce prix selon l'évolution du volume des ventes. Elles rappellent également les engagements de l'entreprise visant à la maîtrise des dépenses de promotion permettant d'assurer le bon usage du médicament ainsi que le respect des volumes de

[64] Article L.162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale

ventes. Les conventions précisent aussi les dispositions en cas de non respect des engagements conventionnels.[65]

Il existe une grande disparité dans les délais de fixation de prix d'un pays membre à l'autre. Ces délais repoussant la date de mise sur le marché constitue un manque à gagner que dénoncent les industriels. C'est pourquoi les laboratoires européens portent leurs espoirs dans une harmonisation au niveau européen qui imposerait des délais moindres à tous les états membres.

c)Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables

Le décret du 27 octobre 1999 relatif à l'inscription des médicaments sur la liste des spécialités remboursables limite cette inscription à cinq ans pour tous les médicaments. Depuis sa publication, c'est ce délai qui s'impose pour tous les médicaments nouvellement inscrits. Pour les produits plus anciens, plusieurs cas peuvent se présenter.[66]

(1)Inscription initiale sans limite de durée

Ces médicaments sont considérés comme inscrits pour cinq ans depuis la publication du décret d'octobre 1999. Un renouvellement de leur inscription sera demandé entre le 1er et le 30 avril 2004, soit 210 à 180 jours avant la date d'échéance arrondie au 1er novembre 2004.

(2)Inscription initiale pour une durée limitée

Le délai de réinscription était fixé à trois ans par un décret du 29 mars 1993. Les produits concernés ont été examinés au fur et à mesure de la survenue de

[65] Article L162-17-4 du Code de la Sécurité Sociale
[66] André Rey Consultants SSD 2000/17, 25 avril 2000

leur date d'échéance et ont été renouvelés pour cinq ans. Les derniers de cette catégorie ont été renouvelés en octobre 2002 pour cinq ans.

(3)Réinscription de gammes

Le décret de 1999 prévoit que toute gamme de médicament doit être réexaminée à l'occasion de lé réinscription du premier produit de la gamme.

Le dossier déposé pour la demande de réinscription doit rassembler des pièces justifiant la réinscription sur la liste des médicaments remboursables.[67]

3.Les dossiers publicitaires

a)Le dépôt des dossiers publicitaires

Les autorités compétentes dans le contrôle de la publicité sont :

- La Commission de contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament siégeant au sein du département « Publicité et bon usage des produits de santé » de la direction des études médico-économiques et de l'information scientifique de l' AFSSAPS. Elle émet un avis provisoire puis un avis définitif lors d'une deuxième réunion.
- Le directeur général de l' AFSSAPS qui valide ou non les avis émis par la Commission

Les dossiers des publicités[68] visant les professionnels de santé sont déposés au plus tard 8 jours après la date de 1ère diffusion de la publicité. Le visa de

[67] Annexe 15 : Pièces requises pour une demande d'inscription et de réinscription sur la liste des médicaments remboursables

[68] Annexe 16 : Pièces nécessaires au dépôt d'un dossier de publicité destinée aux professionnels de santé

publicité est donc octroyé par l'AFSSAPS à posteriori. Les pièces du dossier sont mentionnées en Annexe.

Les demandes de visa autorisant la diffusion de publicités destinées au grand public sont réalisés à priori. Les pièces du dossier sont mentionnées en Annexe[69].
Ces demandes concernent les médicaments (visa GP), les dispositifs médicaux, les objets, appareils et méthodes et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé (visa PP).
Ces visas de publicité grand public délivrés constituent donc des autorisations préalables à la diffusion des publicités. Ce type de visa est octroyé par le directeur de l' AFSSAPS habituellement pour une durée de deux ans.[70]

b)Le rôle des affaires réglementaires en cas de sanctions publicitaires

Les sanctions publicitaires sont de deux ordres : administratives et/ou pénales

(1)Les sanctions administratives

Concernant la publicité destinée aux professionnels de santé, les éventuelles sanctions administratives proposées dans les avis de la Commission sont par ordre croissant de gravité :

- les remarques ou courrier d'avertissement
- la mise en demeure de modifier une publicité dans un délai déterminé
- l'interdiction assortie ou non d'un rectificatif
- la suspension d'urgence

Concernant la publicité destiné au grand public, le visa étant octroyé avant parution de la promotion, seulement deux cas se présentent :

- la suspension de la publicité en cas d'urgence

---

[69] Annexe 17 : Pièces nécessaires à la demande de visa de publicité destinée au grand public
[70] Avis aux entreprises exploitant des médicaments et concernant les dispositions prises par le Décret n° 96-531 du 14 juin 1996 relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain

- le retrait de la publicité en cas de méconnaissance notamment de l'Article L.5122-2 qui indique que celle-ci doit présenter le médicament de façon objective, respecter l'AMM, favoriser son bon usage et ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la santé publique.

En cas de sanction administrative, le pharmacien responsable et ses collaborateurs peuvent mettre en place des actions visant à défendre leur dossier auprès de la Commission de contrôle de la publicité s'ils estiment la sanction excessive.

Le déroulement de la procédure d'instruction des dossiers publicitaires par la Commission puis de notification d'une sanction éventuelle est le suivant[71] :

1. Co-présentation du dossier aux membres de la Commission par l'évaluateur interne à celle-ci
2. Discussion entre les membres à l'issu de la présentation
3. Proposition d'un avis par le président à l'issu du débat
4. Vote de l'avis puis émission d'un relevé d'avis provisoire. Dans le cas d'un avis donnant lieu à une sanction, voici les actions engagées avant la réunion suivante de la commission :
    a. Notification à l'exploitant par l' AFSSAPS du projet d'interdiction de la publicité 15 jours avant la commission suivante et invitation du laboratoire à être entendu
    b. Convocation du laboratoire souhaitant être entendu
5. Procédure d'approbation du relevé d'avis lors de la commission suivante

Les avis de chaque commission sont votés définitivement au début de la commission suivante.

En cas de proposition de sanction dans un avis provisoire, la procédure contradictoire doit être respectée. Le laboratoire a la possibilité de remettre une argumentation écrite et un débat oral contradictoire (10 min maximum) doit lui être accordé pour sa défense avant le vote définitif de l'avis par la commission.

[71] Art. R. 5046-4 du Code de la Santé Publique et règlement de fonctionnement de la commission défini lors des séances des 18 avril et 27 juin 2000 de la commission de publicité

Des arguments démontrant le mal fondé de la décision prise à la suite de la procédure peuvent permettre au laboratoire de constituer un dossier en vue d'un recours pour annulation de la sanction émise par l'avis définitif.

Il existe un cas particulier puisqu'en cas d'urgence le directeur de l' AFSSAPS peut suspendre le visa sans consultation préalable de la commission pour une durée de trois mois au plus.

En cas d'interdiction ou de mise en demeure de modifier le document publicitaire, le laboratoire doit pouvoir garantir le retour et la modification ou la destruction des documents promotionnels. Le laboratoire est tenu de réagir dès réception de la notification de l' AFSSAPS, publiée au Journal Officiel, ceci dans le délai indiqué dans cette notification. Le laboratoire doit pouvoir prouver qu'il a mis en place une procédure efficace en interne garantissant la destruction (archivage des certificats de destruction, signature d'attestation de non possession par le réseau de visiteurs) ou la modification des documents concernés. Cette procédure définit notamment le circuit de circulation de l'information interne au laboratoire devant être suivi en cas d'interdiction de publicité[72].

[72] Annexe 18 : Exemple de circulation de l'information en interne en cas d'interdiction de publicité ou de mise en demeure de modifier une publicité.

(2)Les sanctions pénales

Le non respect de la législation publicitaire peut entraîner des sanctions pénales.

Voici quelques exemples de fautes pouvant mener à ce type de sanction :

- le non-dépôt de publicité professionnelle
- l'absence de demande de visa Grand Public (GP)
- le non respect des sanctions administratives prises par le directeur général de l' AFSSAPS
- le manquement aux dispositions relatives aux échantillons et à l'offre ou la remise de primes ou cadeaux[73]

En cas de sanctions pénales, les éventuelles actions de recours ne sont plus de la compétence des affaires réglementaires. Le laboratoire concerné fait appel soit à un service juridique interne soit à des professionnels spécialisés dans les litiges du secteur pharmaceutique.

[73] Avis aux entreprises exploitant des médicaments et concernant les dispositions prises par le Décret n° 96-531 du 14 juin 1996 relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain

D.Assurance Qualité

La mise en place d'un système d'assurance qualité est obligatoire pour tout exploitant pharmaceutique. Des procédures, nées des règles de l'assurance qualité[74], doivent permettre de normaliser les actions diverses exercées au sein du laboratoire aussi bien dans la structure chargée de la commercialisation des produits qu'au niveau des sites où sont réalisées des opérations pharmaceutiques.

Le laboratoire doit pouvoir apporter la preuve de l'existence de moyens efficaces pour prévenir et gérer les crises (problème de pharmacovigilance entraînant un retrait de lot par exemple). Les audits sont des moyens de contrôle et de prévention puisqu'ils permettent de détecter et corriger les anomalies de fonctionnement avant la survenue d'incidents. De même l'application de procédures qualité doit participer à améliorer les méthodes de travail.

Enfin, des moyens sont mis en œuvre pour garantir la traçabilité des actions. Ainsi le département des affaires réglementaires doit référencer dans une base de données et archiver les exemplaires papiers et électroniques de tous les documents échangés (fax, mails, courriers). Ceci permet un suivi méticuleux des dossiers.

1.La gestion des procédures qualité

Le système d'assurance qualité de l'exploitant pharmaceutique est soit sous la responsabilité d'un service à part entière, soit à la charge des affaires réglementaires, selon la taille de l'entreprise.

[74] Annexe 19 : Les règles de l'assurance qualité

Certaines procédures qualité sont obligatoires à l'exercice d'un exploitant pharmaceutique, notamment les procédures concernant :

- le retrait de lot
- la gestion des réclamations et des produits défectueux
- le contact urgent du pharmacien responsable
- la pharmacovigilance
- le contrôle de la publicité
- la gestion des échantillons médicaux
- la gestion des dossiers DMOS
- l'information médicale
- le vignetage
- la formation du personnel
- les auto-inspections

D'autres procédures peuvent être crées pour faciliter certaines tâches standardisées telles que :

- le dépôt des dossiers publicitaires auprès des autorités
- l'archivage des dossiers de publicité déposés aux autorités
- le dépôt des dossiers de demande d'AMM
- la gestion de la mise en place d'un nouveau produit chez les grossistes-répartiteurs...

Enfin une procédure de gestion et de diffusion des procédures d'assurance qualité détaille la démarche à suivre pour garantir de la bonne mise en application des procédures en vigueur. Elle précise notamment que les procédures doivent présenter un numéro de procédure et un numéro de version évolutif. Chaque procédure est rédigée, contrôlée et approuvée par des personnes différentes qui sont chargées d'apposer leur signature sur la version finale. Les dates d'approbation et d'entrée en vigueur doivent également être précisées.

La gestion des procédures peut être facilitée par la tenue d'un historique de chaque procédure, mentionnant les grands changements apportés d'une version à l'autre. En outre, les procédures annulées doivent être archivées bien

qu'elles ne soient plus en vigueur. Elles témoignent de l'évolution du système d'assurance qualité dans le temps.

La diffusion d'une procédure demeure la phase essentielle. Une mauvaise communication des référentiels qualité peut faire échouer toute la démarche d'assurance qualité. Le responsable assurance qualité doit mettre en place un système prouvant que les personnes concernées ont bien pris connaissance de la procédure (liste à émarger après lecture par exemple).

2.Les Audits

L'audit est un outil de management pour l'amélioration de la qualité.
La norme ISO 8402 (Management de la qualité et assurance de la qualité – vocabulaire) définit l'audit qualité de la façon suivante :
« Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon effective et aptes à atteindre les objectifs. »

L'exploitant pharmaceutique est tenu de planifier un programme d'audits chaque année. Ce planning doit régulièrement comprendre des audits internes ou auto-inspections et des audits externes réalisés auprès des sous-traitants :

- Audit de l'archivage des documents publicitaires
- Audit de la traçabilité des échantillons gratuits de médicaments
- Audit du dépositaire selon les Bonnes pratiques de distribution
- Audit des réseaux de prestataires de visite médicale notamment par le contrôle des niveaux de formation des visiteurs médicaux,
- Audit du laboratoire responsable de la réalisation du conditionnement des produits

a)La méthodologie de l'audit

La norme ISO 10011 constitue une 1ère base internationale de conduite des audits.

(1)Les objectifs de l'audit

Fixer des objectifs précis pour un audit permet d'éviter l'éparpillement et de construire des outils d'audit pertinents.

(2)Définition du champ de l'audit

Qu'il s'agisse d'un audit interne ou externe, la définition du champ d'investigation permet de déterminer quels niveaux de pilotage de l'entreprise seront auditionnés.

Par exemple dans le cas d'un audit de l'archivage des éléments publicitaires, les niveaux de pilotage seraient les suivants :

Le niveau 1, chargé de l'« exécution », correspond aux missions de l'assistante de direction qui réalise l'archivage proprement dit.

Le niveau 2, chargé de l'« exploitation », correspond aux pharmaciens assistants chargés du contrôle de la conformité réglementaire des dossiers de publicité archivés.

Le niveau 3, chargé de l'« adaptation », correspond au directeur du département réglementaire qui organise et éventuellement modifie la méthode d'archivage.

Le niveau 4, chargé de l'« évolution », n'est pas impliqué dans l'archivage des publicités déposées auprès des autorités puisqu'il s'agit d'une mission purement réglementaire.

Le niveau 5 ayant la possibilité de déclencher une « mutation » n'est pas impliqué non plus.

(3)Définition du référentiel de l'audit

L'audit consiste à déterminer si les activités et les résultats relatifs à la qualité satisfont les « prédispositions établies » ou référentiels. Il est donc essentiel de définir les référentiels de l'audit .

Dans le cas de l'audit de l'archivage de la publicité, le référentiel est le mode opératoire interne au laboratoire définissant les étapes à suivre pour tout archivage.

Un référentiel peut être remis en cause s'il ne tient pas compte de la dernière réglementation en vigueur.

(4)Définition des étapes de l'audit

La vérification de la conformité des activités et résultats aux référentiels et aux objectifs nécessite l'élaboration d'outils de contrôle.

Par exemple, l'audit de l'archivage des éléments publicitaires est réalisé à l'aide d'une check-list sous forme de tableau récapitulant tous les points réglementaires auxquels doit répondre chaque dossier publicitaire archivé[75].

En cas d'écarts entre le référentiel et les relevés effectués, des actions correctives seront planifiées.

L'auditeur est chargé d'élaborer un rapport d'audit et d'organiser une réunion de bilan d'audit afin de communiquer aux personnes impliquées dans l'archivage des dossiers publicitaires les points à améliorer.

3.La gestion des ruptures de stocks

Un exploitant pharmaceutique peut être confronté à des ruptures de stocks d'origines diverses : difficultés d'approvisionnement en matières premières, retard de fabrication d'un produit fini, système de distribution en flux tendus...

Enfin la décision d'arrêt de commercialisation d'un produit peut donner lieu à des demandes non honorées de médicaments.

---

[75] Annexe 20: Tableau d'état des lieux des archives de documents publicitaires

Une des missions de l'exploitant est de limiter les ruptures de stocks dues à des erreurs lors des actes de gestion qui lui sont confiés. Ainsi un exploitant français est en général chargé du vignetage des boîtes de médicaments devant être distribuées sur le territoire national, puisque cette étape est propre à la France. Il doit donc tenir compte du temps nécessaire aux opérations de vignetage, réalisées par exemple par son dépositaire, dans ces plannings de livraisons.

Des outils ont été mis en place par l'AFSSAPS afin d'informer les professionnels de santé des ruptures de stocks survenant sur des produits de haute importance en terme de maintien de la santé publique. Ainsi le site internet de l'Agence propose aux professionnels de s'inscrire sur une mailing-liste diffusant les informations de vigilance. Ce type d'action d'information n'est pas imposée par le Code de la santé publique aux laboratoires.[76]

[76] Rapport d'activité 2001 de l'AFSSAPS

E.Les relations avec le dépositaire

Le dépositaire est avant tout chargé de la réception et du stockage des médicaments pour le compte de plusieurs laboratoires. Il peut être amené à effectuer des opérations pharmaceutiques pour compte et pour ordre des laboratoires. Il réalise également les mises en place et livraisons courantes aux grossistes-répartiteurs, chargés de la distribution des produits de santé sur le territoire national.
CSP (Centre des Spécialités Pharmaceutiques) et Dépôt labo sont les deux plus gros dépositaires actuellement en France. D'autres dépositaires traitent de plus petits volumes (Innothéra ,...).

Chaque laboratoire est lié à son dépositaire par un contrat renouvelé chaque année déterminant les conditions de travail du dépositaire, les cahiers des charges qui lui sont confiées, les niveaux de responsabilité et de délégation accordés.

1.Les systèmes de codification des médicaments

La création de systèmes de normalisation de la codification des médicaments a tout naturellement permis aux partenaires concernés d'utiliser un langage commun, facilitant ainsi les flux d'informations, logistiques et commerciaux, l'élaboration de statistiques, la mise en place des systèmes informatiques, et le développement des échanges de données informatisés, instrument de communication essentiel au service des relations entre les différentes branches du secteur du médicament.[77]

[77] http://www.cip-club.tm.fr

a)Les codes numériques : numéro d'AMM, code CIP et code UCD

Le numéro d'identification administrative des spécialités figure sur l'ampliation d'AMM et est utilisé pour la désignation de la spécialité par les organismes de sécurité sociale.

Le numéro d'AMM, attribué par le club inter-pharmaceutique à chaque présentation d'une spécialité n'a aucune signification analytique : il est attribué séquentiellement par ordre chronologique.

Il est composé de 7 chiffres dont 6 sont significatifs et dont le 7ème sert de contrôle :

Les 6 chiffres représentent un million de possibilités qui sont réparties en dix zones de 100 000 nombres.

- de 300 à 400 000 a été affectée aux médicaments à usage humain
- de 500 à 549 000, présentations de médicaments à usage dentaire
- de 550 à 590 000 aux présentations hospitalières (AMM et ATU). Les modèles hôpitaux doivent donc être signalés lors de la demande d'AMM
- de 590 à 599 999 Présentations de médicaments importés, réservées à l'hôpital.
- celle de 600 à 700 000 à la parapharmacie
- de 670 à 699 9999 Présentations de médicaments à usage vétérinaire (A.M.M.).
- de 900 à 999 999 U.C.D. (Unités Communes de Distribution et/ou de Dispensation).

Le chiffre de contrôle ou clé est déterminé par une formule de calcul à partir du nombre à 6 chiffres.

La liste initiale des numéros CIP est parue en 1971. Depuis 1973, les autorités délivre les AMM en utilisant le code CIP.

Avant 1971, existait une autre numérotation des spécialités par ordre chronologique d'octroi des visas. On peut donc trouver les numéros suivants sur d'anciennes spécialités :

- « AL », visa technique délivré avant l'ordonnance 59-250 du 4 février 1959

- puis « DTR », pour les visas obtenus jusqu'au décret 60-326 du 5 avril 1960
- puis « NL 1 à 4224 pour ceux obtenus jusqu'à l'ordonnance 67-827 du 23 septembre 1967
- « NL » après 4224 pour les visas obtenus après l'ordonnance de 1967 pour une durée de cinq ans
- « AMM » depuis le décret 72-1062 du 21 novembre 1972.

En outre, un numéro NL est toujours attribué en plus du numéro d'AMM à toute nouvelle spécialité.

Le code UCD (Unité Commune de Distribution et/ou Dispensation) est un code numérique à 6 chiffres (de 900000 à 999999) et une clé.

Bien que les 6 chiffres offrent un million de possibilités, certaines séries risquent à moyen terme la saturation.
Ce fait lié à une nécessité d'européanisation, conduit à étudier l'intégration du code CIP dans la structure de codification internationale EAN (code à 12 chiffres +1 chiffre clé. Ce système est géré en France par la société GENCOD-EAN France, laquelle met seule à la disposition du CIP un préfixe spécifique : les codes CIP existants s'intégreront dans la structure EAN 13.

b)Le code à barres

A chaque code numérique correspond un code à barres qui constitue la fiche d'identité de chaque présentation. Le code à barres est la représentation sous forme de barres et d'espaces d'épaisseurs variables de données numériques ou alphanumériques. Il permet l'identification rapide, automatique et fiable du produit. Il représente le code numérique, base de l'automatisation, des processus de production, de distribution et de gestion.
Dans certains cas, tels que les UCD de formes orales sèches conditionnées sous plaquettes thermoformées (blisters), la faible surface disponible ne permet pas l'impression en code 39 dont l'encombrement, relativement important,

constitue le seul point faible. Pour pallier cet inconvénient, le CIP a mis au point un code adapté nommé CIP/HR (pour haute résolution).
Sur les vignettes des spécialités remboursables, le code à barres retenu est le code 128 jeu C qui reprend le code CIP, un identifiant laboratoire, le taux de remboursement et le prix public.[78]

c)Les codes de classes thérapeutiques

La **classification** anatomique des produits pharmaceutiques a été développée par l'**EPHMRA** (European Pharmaceutical Marketing Association). Elle comporte 3 niveaux : anatomique, pharmacothérapeutique, chimique.

Le **système ATC** (Anatomical Therapeutic Chemical) est une modification de la classification anatomique de l'EPhMRA de l'IPMRG (International Pharmaceutical Market Research Group), élargie par le Nordic Council of Medicines et, plus tard, élaborée en collaboration avec l'OMS. Le but a été de standardiser la classification des principes actifs, afin de permettre des comparaisons au niveau international, notamment dans le domaine des statistiques de consommation des médicaments. [79]
Le système ATC est construit de manière hiérarchique. Les médicaments y sont classés selon leurs lieux d'action (organe ou groupe d'organes), leurs indications thérapeutiques, leurs effets pharmacologiques et leurs caractéristiques chimiques.
La classification ATC est un système alphanumérique comprenant 5 niveaux :
1: Groupe anatomique principal (14 groupes)
2: Groupe thérapeutique principal
3: Sous-groupe pharmacologique / thérapeutique
4: Sous-groupe pharmacologique / thérapeutique / chimique
5: Principe actif chimique

A titre d'exemple, voici la classification du diazépam:

-N Système nerveux central

[78] http://www.cip-club.tm.fr
[79] http://www.hcuge.ch/Pharmacie/listemed/codeatc.htm

- N05 Psycholeptiques
- N05B Anxiolytiques
- N05BA Benzodiazépines
- N05BA01 Diazépam

Le code alphanumérique du 5ème et dernier niveau correspond à la substance active. Une substance active peut avoir plusieurs codes ATC selon le nombre d'indications reconnues. Le code ATC 5ème niveau attribué à la substance active est souvent complété par une Defined Daily Dose (DDD) qui correspond à la dose usuelle journalière. Certains codes ATC peuvent avoir plusieurs DDD, notamment en fonction de la voie d'administration.[80]

2.La gestion des arrivages

Le pharmacien responsable et le contrôleur de gestion d'un exploitant suivent l'ensemble des opérations logistiques, en particulier l'arrivage des médicaments chez le dépositaire[81], la logistique en aval des arrivages étant prise en charge par le dépositaire.

L'exploitant fait parvenir au(x) fabricant(s) ses prévisions de commandes pour l'année suivante afin de faciliter la planification de la production. Ces prévisions seront ajustées en cours d'année en fonction du volume des ventes réelles. Le responsable des commandes du fabricant confirme chaque commande et envoie la liste de colisage, la facture et le certificat d'analyse du lot concerné. L'exploitant informe son dépositaire de l'arrivée d'une livraison en lui fournissant les données suivantes :

- Spécialité pharmaceutique livrée, modèle ville, échantillon ou hôpital
- Numéro de lot, date de péremption
- Quantité prévue : nombre d'unités et nombres de palettes livrées
- Date de la livraison

Le fabricant effectue la livraison directement auprès du dépositaire qui émet un rapport d'arrivage à la réception. Le contrôle à réception permet au dépositaire de signaler au fabricant tout écart entre la livraison prévue et celle reçue. Le

[80] WHO Collaboratoring Centre of Drug Statistics Methodology
[81] Annexe 22 : Procédure d'arrivage des produits chez le dépositaire

dépositaire envoie à l'exploitant le rapport d'arrivage et la copie conforme de l'AMM du médicament livré ayant servie d'autorisation d'importation (si le fabricant n'est pas situé en France). Les autorisations d'importations, demandées auprès de l'AFSSAPS, sont de nouveau envoyées au fabricant pour utilisation lors d'une prochaine livraison.

3.La gestion des stocks

La gestion des stocks est réalisée à distance par le contrôleur de gestion et les pharmaciens de l'exploitant pharmaceutique par l'intermédiaire d'outils informatiques. Un progiciel de gestion intégrée permet de relier les sites de production à l'exploitant et au dépositaire et donc de suivre les lots en cours de fabrication, de livraison et en stock. En outre, le dépositaire envoie un état quotidien des stocks détaillés permettant de visualiser les mouvements de stocks, le nombre de boîtes de médicaments par spécialité et par modèle (ville, hôpital, échantillon ou placebo) disponible dans chaque qualité.

Chaque qualité est stockée dans un lieu distinct afin d'éviter les erreurs de flux.
Le circuit de stockage et de distribution des médicaments[82] chez le dépositaire est facilité par la définition de qualités qui permettent d'attribuer aux médicaments stockés dans un lieu donné un statut.

a)Définition des qualités de stockage

La qualité d'une boîte de médicament est définie par le dépositaire lors de la réception d'un arrivage.
Un médicament stocké en « qualité isolé » n'est pas disponible à la vente. Il doit au préalable passer en qualité vente. Le stockage en isolé permet de séparer les boîtes de produit fini en attente d'un vignetage avant commercialisation.
Un médicament est en « qualité vente » lorsqu'il est prêt à être livré.
Un médicament est en « qualité non conforme », en attente de destruction lorsqu'il est défectueux.

---

[82] Annexe 22 : Circuit de stockage et de distribution des produits finis

La « qualité quarantaine » permet de mettre à l'écart un médicament en attendant son transfert dans une autre qualité. Ce passage en quarantaine permet de bien individualiser des lots afin de mieux contrôler les mouvements de stocks.

b)Les opérations pharmaceutiques

Le pharmacien responsable passe les ordres de mouvements de stocks auprès du dépositaire. Ces ordres sont décidés en collaboration avec le marketing, les ventes et les finances puisqu'ils dépendent des ventes prévues et en cours pour chaque spécialité ainsi que des besoins en modèles échantillons pour la force de vente.

Les opérations pharmaceutiques regroupent tous les ordres qui ne peuvent être exécutés que par un pharmacien du fait qu'ils engagent la responsabilité pharmaceutique. Il s'agit des ordres de transfert, de libération et de vignetage et d'étiquetage.

(1)Les ordres de transfert

Un ordre de transfert permet de passer d'une qualité à une autre. Cependant, un passage intermédiaire en qualité isolé reste obligatoire.
Par exemple des modèles échantillons en surplus peuvent être transférés en modèles ville par le passage des trois ordres suivants :

- ordre de transfert des modèles échantillons de la qualité vente à la qualité isolé
- puis transfert des modèles échantillons isolés en modèles ventes isolés par une opération de « black out » c'est à dire de recouvrement de l'étiquette « échantillon »
- enfin transfert des modèles ville isolés à la qualité vente

(2)Les ordres de libération

Un pharmacien du dépositaire ou de l'exploitant est responsable de ce changement de qualité, réalisé par émission d'un ordre de « libération ». Ce terme de libération ne correspond pas à une libération de lot au sens pharmaceutique puisque tout produit fini livré chez le dépositaire a été préalablement contrôlé et libéré par le fabricant à partir du dossier de lot.

Les ordres de libération de lot permettent le passage de la qualité isolé à la qualité vente.

(3)Les ordres de vignetage et d'étiquetage

Avant de passer en qualité vente, certains médicaments doivent être vignetés (cas des médicaments remboursables par la sécurité sociale) ou étiqueté (cas des modèles échantillons et hôpitaux).
Une procédure de vignetage et étiquetage permet de réduire les risques d'erreur qui pourraient être source d'un rappel de lot. En effet, toute vignette ou l'étiquette doit répondre à des caractéristiques précises[83]

Le pharmacien envoie tout d'abord un ordre de vignetage au dépositaire portant les mentions suivantes :

- le nom de la spécialité,
- le type de modèle à vigneter :
    - modèle vente : la vignette porte les mentions légales obligatoires,
    - modèle échantillon : l'étiquette porte la mention « ECHANTILLON GRATUIT »,
    - modèle hôpital : la vignette ou étiquette porte la mention « MODELE HOPITAL ».
- la quantité à vigneter.

---

[83] Annexe 23 : Caractéristiques de la vignette d'après les caractéristiques définies par l'arrêté du 21/02/1996 (JO du 7 mars 1996) modifié par les arrêtés du 23 décembre 1996 (JO du 31 décembre 1996), du 10 janvier 2001 (JO du 19 janvier 2001) et du 11 février 2003 ainsi que par l'avis aux fabricants de spécialités pharmaceutiques (JO du 7 mars 1996 et du 19 janvier 2001).

Le dépositaire émet une demande de bon à tirer qui comporte les informations suivantes :

- la date de la demande,
- le numéro du dossier de vignetage (interne au dépositaire),
- le nom de la spécialité et le code article,
- le numéro de lot et la date de péremption,
- le modèle de la vignette, sa taille et sa couleur,
- la quantité à vigneter,

En cas d'une erreur de vignetage des produits, la responsabilité du pharmacien responsable est engagée à travers la validation du bon à tirer.

4.La gestion des mises en place

Lors du lancement d'un nouveau médicament, celui-ci doit être disponible chez tous les grossistes-répartiteurs. La mise en place consiste donc à mettre à la disposition des grossistes-répartiteurs, par le biais d'un dépositaire, un stock de médicament leur permettant de répondre aux premières commandes des officines. La mise en place de ce stock doit être effectuée simultanément sur l'ensemble du territoire.

a)Les modalités préalables à toute mise en place

Différentes modalités doivent être définies préalablement à la mise en place par les départements du marketing, des affaires réglementaires et des Finances.

Détermination de la date de mise en place :

La mise en place doit avoir lieu *une semaine avant* la date prévue de lancement du produit.

Pour les spécialités remboursables et/ou agréées à l'usage des collectivités, la mise en place ne peut être effectuée qu'après la parution au Journal Officiel du prix et du taux de remboursement.

Détermination de la quantité de boîtes mises en place :

La quantité totale à mettre en place sur le territoire national

La quantité totale correspond en général aux prévisions de vente des trois premiers mois évaluées par le Marketing.

Planification des vignetages nécessaires :

Les affaires réglementaires sont responsables de la planification des opérations de vignetage réalisées par le dépositaire. Les ordres de vignetage concernent les modèles ville mis en place et éventuellement les modèles échantillons.

Calcul des quantités proposées aux grossistes-répartiteurs :

Le calcul de cette quantité est fonction de la part de marché de chaque grossiste-répartiteur et de la quantité totale à mettre en place. Les parts de marché et les coordonnées des grossistes-répartiteurs sont actualisées régulièrement par le département des affaires réglementaires à partir de la dernière version de la brochure CIP « Mise en place ». Ces quantités sont ensuite ajustées, dans la mesure du possible, en fonction de la contenance du carton standard de produit.

Les quantités proposées sont présentées sous forme d'un tableau à quatre colonnes : nom du grossiste, part de marché, quantité théorique, quantité ajustée, quantité acceptée et retours de mise en place.

Conditions de reprise des éventuels excédents de mise en place :

Une date limite pour la reprise des stocks de mise en place est fixée.

b)Information préalable des grossistes-répartiteurs

Au moins quinze jours avant la date prévue de mise en place, l'exploitant informe chaque maison mère de grossiste de la mise en place. Le dossier de mise en place, envoyé comporte les documents suivants :

- La lettre annonçant la mise en place

- La fiche « Nouveau produit » comportant des informations générales, tarifaires, logistiques sur le produit [84]
- Le résumé des caractéristiques du produit
- Un modèle d'étui à plat
- Le tableau des quantités proposées par agence

Les responsables des mises en place au sein du dépositaire sont également informés de la mise en place à venir et reçoivent :

- La lettre annonçant la mise en place
- La fiche « Nouveau produit »

c)Validation des quantités par les grossistes

La mise en place ne peut se faire qu'après validation par les grossistes des quantités proposées. L'exploitant réceptionne et archive les bons pour accord mentionnant les éventuelles modifications et complète la colonne « quantités acceptées » des tableaux de quantités proposées pour la mise en place.

d)Expédition de la mise en place

Dès réception de l'ensemble des bons pour accord, l'exploitant communique les informations suivantes au dépositaire :

- L'ordre de mise en place mentionnant la période prévue de réception
- Les tableaux des quantités validées à mettre en place

Les grossistes et la société CIP sont également informés de l'envoi effectif de la mise en place.

L'unité observatoire de la Direction des études médico-économiques et de l'information scientifique de l'AFSSAPS est informée de la date exacte de commercialisation du nouveau médicament.

---

[84] Annexe 24 : Fiche nouveau produit du CIP

e)Suivi de la mise en place

Le laboratoire doit s'assurer de la bonne réception de la mise en place et mettre en place des actions correctives en cas de réclamations de grossistes (signalement d'erreurs quantitatives, de retards de mise en place...) ou de réclamations d'officines (indisponibilité du produit...).

5.La gestion des retours et réclamations clients

Le dépositaire est responsable de la gestion des retours de produits et des réclamations liées à la distribution. Les réponses aux réclamations (émission d'avoirs, de remboursements, remplacement de produits défectueux...) sont traitées par le pharmacien responsable de l'exploitant ou laissées sous la responsabilité du dépositaire.

F.Les relations avec le département marketing

Une définition du marketing qui pourrait être applicable aux exploitants pharmaceutiques serait : « le marketing est l'ensemble des moyens dont dispose une entreprise pour vendre ses produits à ses clients d'une manière rentable. »[85]

Dans ce contexte, un service marketing classique au sein d'un exploitant s'organise comme suit.

Le Directeur marketing est responsable de la mise en œuvre globale de la stratégie marketing visant à développer l'ensemble du portefeuille de produits du laboratoire. La définition de la stratégie passe par la détermination des objectifs, des cibles et des moyens pour les atteindre.[86]

Le marketing d'étude est confié aux chargés d'études économiques qui fournissent des informations précieuses sur le marché, la concurrence et l'efficacité des politiques marketing.

Le marketing opérationnel, est pensé par les chefs de produits et réalisé par le service des ventes.

Les chefs de produits, encadrés par des chefs de gamme selon la composition du portefeuille du laboratoire, sont responsables du développement d'un médicament. Ils interviennent donc transversalement dans toutes les activités marketing liées à leur produit qu'il s'agisse de l'analyse des études de marché, de la mise en œuvre de la stratégie marketing par la gestion du mix produit ou de la coordination du marketing terrain.

Les affaires réglementaires exercent un soutien précieux auprès des équipes des ventes et auprès des chefs de produits.

---

[85] LENDREVIE et LINDON, Mercator, Théorie et pratique du marketing, Dalloz, 5ème édition, p 11

[86] LENDREVIE et LINDON, Mercator, Théorie et pratique du marketing, Dalloz, 5ème édition, p 20

1.Le marketing d'étude

Le service marketing d'un exploitant pharmaceutique dispose d'une offre variée de prestations d'études de marché. Il choisit, selon son budget, un ensemble d'outils parmi ceux proposés par des sociétés spécialisées dans le recueil de données qualitatives et/ou quantitatives du secteur pharmaceutique.
Ces outils permettent de connaître le marché c'est à dire l'ensemble des données chiffrées sur l'importance, la structure et l'évolution des ventes d'un produit ou au sens large, l'ensemble des publics susceptibles d'exercer une influence sur les ventes d'un produit.
Certaines prestations mesurent l'efficacité des politiques marketing mises en place, permettant d'ajuster la stratégie et d'évaluer le retour sur investissement.
Enfin l'achat de données complémentaires sur la concurrence peut être envisagée.

a)La veille concurrentielle et commerciale

Le marketing et les ventes sont les principaux services impliqués dans la veille concurrentielle et commerciale. Cependant, elles sont également pratiquées par les affaires réglementaires qui sont notamment intéressées par la comparaison des prix et taux de remboursement accordés par les autorités compétentes aux traitements concurrents.
La veille permet d'identifier et d'analyser la position de la concurrence. Ce qui distingue la veille d'une analyse concurrentielle ponctuelle est son caractère permanent et sa mise en œuvre par un observatoire interne qui collecte, traite et diffuse les informations sur la concurrence. L'intérêt des informations dépend à la fois de leur nature et de la fiabilité de leur source.

Veiller la concurrence c'est réunir des informations permettant d'anticiper au mieux son évolution et donc les menaces qui pourraient peser sur un produit : nouveaux entrants, reconstitution et prévision des stratégies des concurrents...

(1)Les sources d'information externes

Les sources externes d'information sur la concurrence sont diverses : internet, la presse médicale, économique, les outils d'étude de type panels, les informations financières légales publiées par la concurrence, les salons, séminaires...

Voici quelques exemples de sites internet intéressants à consulter dans le cadre d'une veille concurrentielle pharmaceutique :

- les sites institutionnels des concurrents du laboratoire
- les articles de l'Agence de la Presse Médicale (APM) couvrant au quotidien l'actualité mondiale du secteur pharmaceutique et disponibles par souscription d'un abonnement
- le site du Journal Officiel permettant de suivre les décisions du Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, notamment les parutions des prix et listes des médicaments remboursables
- les sites d'actualité médicale
- les actualités du Vidal, listant les nouvelles spécialités entrant sur le marché
- les banques de données de Brevets
-- les banques de données d'analyse de la presse professionnelle

La lecture de la presse médicale permet de suivre les campagnes promotionnelles des concurrents notamment par les annonces-presse.
Voici quelques exemples de revues médicales et pharmaceutiques généralistes :

- *Le quotidien du médecin,*
- *Prescrire,*
- *Le moniteur des pharmacies et laboratoires*
- *La revue du praticien,*
- *Le panorama du médecin,*
- *Impact médecin*
- *Concours médical,...*

En outre, chaque laboratoire affine sa veille en fonction des domaines thérapeutiques couverts par les produits qu'il commercialise. Ainsi, un laboratoire commercialisant une ou plusieurs spécialités contraceptives choisira ses abonnements parmi la presse spécialisée en gynécologie médicale (exemple : *Gynécologie pratique*,...), alors qu'un laboratoire engagé dans les traitement de l'asthme complètera sa veille par la lecture de revues destinées aux pneumologues et allergologues (exemple : *Maladies respiratoires, Allergie et Immunologie, Pneumologie clinique...)*

(2)Les sources internes

Les données recueillies sur le terrain par les réseaux de visiteurs médicaux peuvent être précieuses. Les réunions promotionnelles et formations médicales continues que le réseau organise pour les professionnels de santé sont autant d'occasion de recueillir des informations sur les produits concurrents. De même, lors de leurs visites auprès des médecins, les délégués à l'information médicale peuvent parfois accéder à des données concernant les stratégies marketing déployées par les concurrents, par exemple les axes de communication présentés au médecin. Pour ce faire, les visiteurs médicaux disposent en général d'un outil informatique de recueil de données.
La force de vente dispose en général d'un outil de reporting permettant notamment d'exploiter les données concurrentielles et commerciales recueillies lors de leurs visites. Un logiciel de rapport de visite leur permet d'enregistrer les réponses des médecins à des questions pré-formatées qui sont ensuite analysées par les responsables de la force de vente en vue d'un ajustement du discours commercial de leur réseau de visiteurs.

b)L'analyse du marché et de l'impact des campagnes promotionnelles

Le fournisseur de données inévitable dans l'industrie pharmaceutique est le GERS, groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques. Créé en 1974 pour gérer l'activité du CIP « recueil et traitement de données », ce groupement d'intérêts économiques réunit l'ensemble des laboratoires

fabricants de médicaments. Chaque laboratoire communique ses chiffres au groupement qui les traite et redistribue l'ensemble des informations compilées. Par exemple, en fonction du budget du laboratoire, le GERS propose les ventes par produit, par classe thérapeutique, par laboratoire, pour l'officine , l'hôpital, par jour, semaine ou mois... Les données du GERS sont donc les seules données réelles non extrapolées, à l'inverse de celles fournies par les sociétés de données pharmaceutiques qui utilisent des panels et des calculs statistiques pour évaluer les chiffres du marché. Les sociétés prestataires dont les outils sont les plus répandus sont IMS Health et le CAM.

Les affaires réglementaires peuvent être amenées à intervenir dans l'activité d'étude marketing si le service met en place une étude de marché ad hoc, réalisée au nom du laboratoire et basée sur l'élaboration d'un questionnaire auprès des professionnels de santé ou du grand public. Si le questionnaire mentionne un ou plusieurs produits du laboratoire, il est soumis à la réglementation de la publicité, doit suivre un circuit de validation en interne et être déposé à l'AFSSAPS. Si le questionnaire ne mentionne aucun produit et n'aborde que des aspects généraux d'un domaine thérapeutique ou d'un problème de santé publique, le document n'est pas de la publicité mais il est malgré tout validé par le pharmacien responsable du laboratoire avant diffusion.

2.Le marketing stratégique

a)Le plan marketing

Le plan marketing, fruit de longues analyses et échanges en interne, définit chaque année ou à chaque nouvelle campagne marketing les orientations et les choix stratégiques pour l'ensemble des produits du laboratoire. Il est essentiel que les affaires réglementaires soient associées à la planification marketing. En effet celle-ci pose les fondations du travail d'élaboration des documents promotionnels qui devront être validés réglementairement. Une implication en amont permet d'éviter les écueils en réorientant si nécessaire les objectifs du marketing par un rappel immédiat des obligations réglementaires et éthiques.

La construction de la stratégie marketing pour un médicament passe par plusieurs phases :

- L'analyse de l'environnement externe au produit se traduit par l'identification des opportunités et menaces.
- L'analyse de l'environnement interne consiste à repérer les forces et faiblesses du produit.
- La détermination de la cible, c'est à dire l'identification du réservoir de patients pouvant potentiellement bénéficier du médicament, est facilitée par la segmentation du marché.
- La création d'un concept-produit, basé sur les caractéristiques intrinsèques du médicament, permet de construire une identité au produit et de pressentir les axes de communication qui seront privilégiés.
- Enfin, le positionnement du produit dans l'arsenal thérapeutique existant, permet de cerner les circonstances thérapeutiques dans lesquelles le produit sera le plus probablement prescrit (produit de première ou deuxième intention...)

L'ensemble de ces étapes amènent le marketing à proposer des axes de communication qui reflètent l'image du produit, ses atouts, la cible et le positionnement choisis. Le médicament n'étant pas un produit de

consommation classique, ces choix devront entrer dans le cadre des données officiellement validées (résumé des caractéristiques du produit...), laissant moins libre court aux idées créatrices des équipes marketing.

b)Le mix produit

Le mix-produit est un terme utilisé en marketing pour regrouper sous une même expression les 4 paramètres indispensables à définir pour élaborer un plan marketing. Le marketing peut plus ou moins agir sur les quatre variables du mix dans un objectif de valorisation des ventes d'un produit. L'analyse et les choix du mix doivent permettre de dégager les sources d'avantages concurrentiels.
Les quatre variables du mix sont le produit, le prix, la promotion et la distribution. Dans le secteur pharmaceutique la détermination du mix est nettement moins libre que pour la plupart des autres secteurs d'activité. En effet le cadre réglementaire dans lequel évolue le médicament engendre des contraintes qui restreignent les choix stratégiques des équipes marketing. Ainsi le prix d'un médicament ne peut pas toujours être fixé librement ne tenant compte que de contraintes concurrentielles, la stratégie promotionnelle doit respecter des règles strictes, les caractéristiques du produit pouvant être vantées sont bornées par les textes réglementaires et les modalités de distribution doivent répondre aux obligations de santé publique.
Il est donc d'autant plus important d'identifier les quelques rares facteurs d'influence du mix dont dispose encore le marketing dans le secteur du médicament afin de dégager les minces avantages concurrentiels encore imaginables.

(1)La variable produit

Les forces et faiblesses d'un médicament sont mentionnées dans des documents réglementaires : dossier d'autorisation de mise sur le marché, indications et effets secondaires du résumé des caractéristiques du produit.
Toute nouvelle information touchant le produit doit être prise en compte par le marketing notamment dans l'élaboration des supports publicitaires. Il peut s'agir

d'une extension d'indication thérapeutique qui permet de fournir un nouvel axe de communication et de dynamiser l'image du produit. Inversement, la découverte d'une nouvelle contre-indication, une fois validée par les autorités, doit aussi être mentionnée.

Le dynamisme de la variable « produit » du mix dépend donc des résultats des études scientifiques réalisées sur le médicament concerné. Le marketing est donc toujours avide de nouvelles données valorisantes, dont l'existence même dépend des choix du laboratoire en matière de recherche. Ainsi on peut considérer que les investissements marketing commencent en amont au moment du choix des axes pertinents de recherche. Dans le cadre d'études de phase IV en post commercialisation, le choix du critère primaire d'étude d'un essai clinique est crucial puisqu'il doit permettre de prouver un atout du produit pressenti.

(2)La variable prix

En général, les prix des biens, produits et services sont librement déterminés par le jeu de la concurrence. Toutefois, dans les secteurs ou les zones où la concurrence par les prix est limitée en raison soit de situations de monopole ou de difficultés durables d'approvisionnement, soit de dispositions législatives ou réglementaires, un décret en conseil d'état peut réglementer les prix après consultation du conseil de la concurrence.[87]

Le secteur du médicament fait partie des secteurs d'activité touchés par des dispositions réglementaires particulières.

Si le prix des spécialités non remboursables est déterminé par le jeu de la concurrence, celui des autres médicaments est réglementé :

- Les préparations officinales et magistrales sont soumises à un prix plafond, le tarif pharmaceutique national (TPN)[88], fixé par arrêté des ministres chargés de l'économie et des finances, de la santé et de la sécurité sociale.
- Les prix et marges des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux sont réglementés. Ce

[87] Ordonnance n°86-1243 du 1er décembre 1986
[88] Art. L.5123-1 du Code de la santé publique

régime de contrôle des prix des spécialités remboursables est directement lié à la politique de maîtrise des dépenses. Chaque entreprise exploitant un médicament conclut, pour une durée maximale de quatre ans, une convention avec le comité économique des produits de santé qui, après négociation, permet de fixer le prix de chaque produit remboursable.

- Le marché hospitalier est également réglementé. L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques de médicaments sont limités aux produits inscrits sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, liste établie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.[89] Cependant, le prix des médicaments hospitaliers n'est pas administré. Les laboratoires sont libres de proposer le prix de leur choix dans le cadre de réponses aux offres de marché publics mettant en concurrence les différents laboratoires fournisseurs de spécialités équivalentes d'un point de vue thérapeutique.

Le marketing dispose donc d'un espace de liberté sur la variable prix dans le cas des spécialités non remboursables et des spécialités hospitalières.
Dans le cas des spécialités remboursables, la stratégie de prix est conditionnée par la phase de négociation entre le comité économique des produits de santé et la direction générale du laboratoire ou celle des affaires réglementaires, familière des relations avec les autorités compétentes.

[89] Art. L.5123-2 du Code de la santé publique

(3)La variable promotion

Cette variable du mix, bornée par le budget promotionnel alloué à chaque produit, se situe au centre des préoccupations du marketing. La préparation des campagnes publicitaires puis le suivi de leurs impacts sur le terrain par l'intermédiaire du réseau des ventes est confiée marketing. Les affaires réglementaires interviennent dans le cadre de la validation des supports promotionnels qui doivent répondre à la réglementation en vigueur sous peine de sanctions des autorités compétentes.

(4)La variable distribution

Si la phase de distribution est stratégique dans certains secteurs d'activité, elle l'est peut-être moins pour les exploitants pharmaceutiques français. En effet, les laboratoires commercialisant des produits sur le territoire français ne passent pas par un réseau de distribution qui leur est propre, mais par le réseau d'entreprises spécialisées dans le stockage en gros et la répartition de produits pharmaceutiques. Les grossistes-répartiteurs offrent un service efficace et sûr sur l'ensemble du territoire. En outre, les contraintes réglementaires de la répartition pharmaceutique en France sont telles qu'un laboratoire pharmaceutique n'aurait aucun intérêt stratégique à développer une activité de répartition en interne. En effet, sur son territoire de répartition, tout établissement de distribution en gros est tenu aux obligations de services publics suivantes : [90]

- Il doit disposer d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations effectivement exploitées en France
- Il doit être en mesure :
    - o de satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines
    - ode livrer dans les 24 heures suivant la réception de la commande tout médicament faisant partie de son assortiment
    - ode livrer tout médicament et tout produit exploité en France dont il est censé assurer la distribution à toute officine qui le lui demande

La principale source de différenciation qu'un laboratoire peut chercher à développer à travers la variable distribution est la vente directe aux officines qui semble avoir le vent en poupe depuis la suppression de la taxe sur les ventes directes votée dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2003.

Les laboratoires ont donc un espace d'innovation marketing assez restreint. En conséquence, les sources d'avantages concurrentiels naîtront sans doute peu de l'originalité de leur stratégie marketing mais plus des caractéristiques

[90] Art. R. 5115-13 du Code de la santé publique

intrinsèques de leur produit. Un médicament issu d'un recherche innovante et offrant une alternative thérapeutique aux prescripteurs demeure le produit idéal à défendre du point de vue marketing.

3.Le marketing opérationnel

Le marketing opérationnel consiste à mettre en application par des actions concrètes la stratégie décidée. La réalisation d'éléments publicitaires et la mise au point du packaging sont deux aspects classiques du marketing opérationnel.

a)La validation du packaging

La procédure de validation d'un packaging est une étape du plan de lancement réglementaire d'un médicament[91]. Elle comprend une première phase de conception du matériel de conditionnement prenant en compte les contraintes techniques et marketing. Une deuxième phase permet d'ajouter les textes et mentions réglementaires propres aux pays dans lesquels sera commercialisée la spécialité. Enfin, la mise à jour du packaging selon l'évolution des textes réglementaires peut être considérée comme une troisième phase de gestion du packaging.

(1)Validation du design du projet de conditionnement

Le choix du packaging d'un point de vue marketing est essentiel. Il l'est plus encore dans le cas des médicaments disponibles en pharmacie sans ordonnance puisque le patient doit souvent choisir entre plusieurs produits équivalents qui lui sont présentés par le pharmacien.
Dans ce cas le packaging peut remplir plusieurs rôles :

- Favoriser la mémorisation visuelle par une charte de couleur récurrente dans une gamme de produits

[91] Annexe 3 : Plan réglementaire de lancement d'un médicament

- Eviter les erreurs en facilitant l'identification des différentes formes galéniques ou les différents dosages regroupés sous un même nom de marque que ce soit par le patient ou le pharmacien
- Ou, s'il est proche du packaging d'un médicament concurrent bénéficiant d'une bonne image produit, déclencher le réflexe d'achat.

La pratique officinale prouve le rôle essentiel du packaging puisque les patients demandent souvent au pharmacien une spécialité d'automédication dont ils ont oublié le nom en la décrivant par la couleur de la boîte !
De même le packaging participe à la mémorisation du médicament par les prescripteurs, facilitée par la distribution d'échantillons gratuits de médicaments auprès des professionnels de santé.
Attention il existe parfois des contraintes réglementaires liées au design. Par exemple, dans le cas d'un médicament dont l'AMM a été obtenue par une procédure centralisée, le design (couleurs et dimensions de la boîte) du packaging devra être identique dans tous les pays où ce produit sera commercialisé. Seule une zone carrée, délimitée par un liseré bleu, la « blue box », permet à chaque pays de mentionner des informations qui lui sont propres. Ceci peut-être une contrainte non négligeable lorsque l'on considère les variations culturelles que le marketing international aime tant exploiter pour adapter au mieux les produits à ces différents clients.

(2)Validation réglementaire du projet de conditionnement

Une fois l'aspect design validé, les affaires réglementaires se chargent de l'incorporation des textes et mentions obligatoires propres à la France.
L'étiquetage du conditionnement extérieur ou à défaut celui du conditionnement primaire d'un médicament doit porter les mentions suivantes, qui doivent être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :[92]

- La dénomination du médicament suivie de sa dénomination commune internationale lorsqu'il ne contient qu'un principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie

[92] Art. R. 5143 du Code de la santé publique

- La composition qualitative et quantitative en principe actif par unité de prise ou pour un volume ou poids déterminé
- La forme pharmaceutique et le contenu en poids, volume ou unités de prise
- La liste des excipients ayant un effet notoire sauf pour les injectables, préparations topiques et collyres pour lesquels tous les excipients doivent être mentionnés
- Le mode et la voie d'administration
- La mention « Ne pas laisser à la portée des enfants »
- Une mise en garde spéciale si elle s'impose
- Le numéro du lot de fabrication
- La date de péremption en clair
- Les précautions particulières de conservation s'il y a lieu
- Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits
- Le nom et l'adresse de l'exploitant et du fabricant lorsque le premier ne fabrique pas le produit
- La mention « médicament autorisé n° » suivie du numéro d'AMM
- Pour les médicaments non soumis à prescriptions, l'indication thérapeutique
- Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur
- Les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie sont mentionnées sur la vignette (les opérations de vignetage propres à la France sont souvent réalisées par le dépositaire local sur les boîtes importées sous ordre et engagement du pharmacien responsable de l'exploitant local)
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'AMM.
    - Les médicaments soumis à prescription comportent un espace blanc entouré d'un filet coloré dans lequel le pharmacien ou le médecin inscrit son nom, adresse et numéro d'ordre. Le cadre est

vert pour les médicaments de liste II, rouge pour la liste I et les stupéfiants,[93]

- oLe conditionnement comporte les mentions « Uniquement sur ordonnance » et, selon les cas « Respectez la dose prescrite », « Ne pas avaler »...

- Pour les médicaments homéopathiques, la mention « médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans » suivie de l'indication thérapeutique
- Le conditionnement peut également comporter le signe distinctif de l'entreprise, le (s) pictogramme(s) adapté(s) (voiture noire dans un triangle rouge lorsque le médicament a des effets sur la capacité à conduire des véhicules), des informations complémentaires compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Les inscriptions doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.
- Par dérogation, les conditionnements primaires (blisters, ampoules...) contenus dans des conditionnements répondant aux caractéristiques mentionnées ci-dessus, peuvent comporter des mentions réduites.

Il existe une charte de bonne présentation du médicament[94] qui précise les caractéristiques auxquelles, dans la mesure du possible, un conditionnement de médicament doit répondre :

- oFaire figurer le numéro d'AMM sur le conditionnement secondaire. Les numéros commençant par 3 sont relatifs aux médicaments. Dans l'idéal le mot « médicament » sera inscrit sous le nom de marque avec la dénomination commune internationale. Les numéros commençant par 6 désignent les produits non médicamenteux (produits d'hygiène, diététiques...).
- oPréférer les mentions « dosage adulte, enfant ou nourrisson » aux termes « dosage fort, faible ».

[93] Art R. 5201, 5207 et 5211 du Code de la santé publique
[94] Recommandations de la Commission d'éthique professionnelle sur l'information du médicament (CEPIM), janvier 1991

- oRéserver, tant que possible, à l'usage du pharmacien une surface blanche sur le boîtage, lui permettant d'inscrire les mentions nécessaires à la délivrance.
- oFaire figurer la date limite d'utilisation sur les conditionnements primaire et secondaire.
- oGarantir un code barre facile d'accès et non vernissé pour permettre une bonne lecture optique
- oApposer un témoin d'inviolabilité sur les formes sirops
- oRédiger des notices claires, facilement compréhensibles par le grand public et illustrer le mode d'emploi du médicament par des schémas si nécessaire

Les textes servant de référence pour l'élaboration d'un conditionnement sont l'étiquetage propre à chaque spécialité correspondant à l'annexe IIIA de la dernière ampliation d'AMM en vigueur et la notice à joindre au conditionnement, correspondant à l'annexe IIIB de cette même ampliation.

Lors du dépôt de demande d'AMM, le futur titulaire propose des textes d'annexes qui seront modifiés et validés par les autorités puis émis dans le document officiel d'autorisation de mise sur le marché appelé ampliation d'AMM.

Dans le cas d'une procédure nationale de demande d'AMM, les textes sont déposés directement en français par le demandeur auprès de l'AFSSAPS avec le dossier complet de demande.

Par contre, dans le cas d'une procédure de reconnaissance mutuelle, les textes des annexes et le dossier sont déposés en anglais auprès de l'état membre de référence, premier évaluateur de la demande. Puis, après obtention de la première AMM, lors de la reconnaissance par les autres états membres, les annexes doivent être traduites dans chacune des langues locales avant dépôt du dossier de demande. Le département des affaires réglementaires de l'exploitant local est alors chargé de proposer une traduction des annexes.

Il en est de même dans le cas d'une procédure centralisée.

Les affaires réglementaires sont donc chargées de contrôler la conformité des textes des conditionnements primaires (blisters, sachets...) et secondaires (boîtes cartonnées) lors de la création du packaging. En outre, à chaque variation du dossier d'AMM affectant la notice ou l'étiquetage, c'est l'ensemble du packaging qui doit être mis à jour. Le laboratoire dispose alors d'un délai non réglementairement défini pour intégrer les modifications. En pratique, les recommandations de l'AFSSAPS tenant compte des contraintes industrielles mentionnent un délai toléré de six mois pour implémenter un nouveau packaging.

La validation finale réglementaire et marketing d'un article de conditionnement permet de vérifier la mise en page et la disposition définitive des textes sur le packaging. La fabrication d'une maquette d'étui étant coûteuse, le bon à tirer (BAT), document officiel engageant le laboratoire envers l'imprimeur, est parfois validé sous sa forme papier et CD-Rom par le pharmacien responsable et approuvé par le directeur général.

b)La validation de la publicité

(1) Le circuit de validation des documents publicitaires

Quels sont les supports considérés comme publicitaires ?
La publicité pour les médicaments à usage humain est définie comme toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection, d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments. La loi[95] exclut cependant de cette définition certaines formes d'informations telles que la correspondance visant à répondre à une question précise sur un médicament si elle n'est pas accompagnée d'une publicité, les informations concrètes relatives aux changements d'emballages, aux données de pharmacovigilance ou les informations relatives à la santé humaine pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament.

La réglementation en terme de publicité sur les médicaments étant très pointue, les supports publicitaires sont diffusés auprès de la cible après contrôle du pharmacien responsable. Avant sa diffusion, tout document publicitaire suit donc un circuit de validation en interne.
La procédure de validation des documents publicitaires est basée sur une collaboration entre le marketing, le médical et les affaires réglementaires. Cet auto-contrôle est d'autant plus important qu'il permet d'une part de respecter des règles visant à protéger la santé publique et d'autre part d'éviter au laboratoire les sanctions des autorités en cas de non respect de la réglementation en vigueur.

Le travail de promotion du département marketing se traduit par l'élaboration de documents et objets publicitaires pour chaque nouvelle campagne. La stratégie promotionnelle varie d'un médicament à l'autre.
Ainsi, un produit nouveau bénéficie en général pour sa campagne de lancement d'un effort promotionnel particulier afin de couvrir au maximum la cible visée.

---

[95] Art L. 5122-2 du Code de la santé publique

La publicité peut être destinée au public dans le cas de certains médicaments disponibles sans ordonnance et répondant aux deux critères suivants :

- le/ou les principes actifs, le dosage, le conditionnement, la durée de traitement ne représentent pas un risque pour la santé publique
- l'information doit être adaptée à ce cadre d'utilisation[96]

La publicité doit être réservée aux professionnels de santé pour les autres médicaments.

Voici un exemple de procédure de validation des supports publicitaires pouvant être mise en place dans l'objectif de garantir le respect de la réglementation pharmaceutique en terme de publicité.

Etape 1 : Validation du texte ou de la maquette d'origine

Une fois le projet d'épreuve et de mise en page avancé, le responsable du projet constitue un dossier publicitaire de circulation qui contient les éléments suivants :

- le document à valider auquel a été attribué un numéro de référence
- le formulaire d'approbation réunissant les commentaires datés et signés des personnes chargées de la validation du document
- une liste des études utilisées en précisant les passages référencés
- un exemplaire des références bibliographiques numérotées

Chaque département reçoit une copie du dossier de circulation et le valide après y avoir apporté les corrections éventuelles en lien avec ses compétences et responsabilités.

Le directeur général contrôle la conformité du document aux orientations stratégiques générales. Le directeur marketing vérifie que le document publicitaire soit en accord avec la stratégie marketing. Le directeur médical vérifie la conformité du document au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la pertinence et la cohérence de l'information donnée aux professionnels de santé ainsi que la justesse des informations issues de références bibliographiques. Il s'agit notamment de contrôler les résultats des études cliniques ainsi que les tableaux récapitulant les méthodologies de ces

[96] Avis aux entreprises exploitant des médicaments et concernant les dispositions prises par le Décret n° 96-531 du 14 juin 1996 relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain

études. Le responsable réglementaire vérifie la conformité au RCP, l'exactitude des références citées ainsi que la conformité au Code de la santé publique et aux recommandations de la Commission de Contrôle de la Publicité.
Les corrections à apporter sont inscrites sur la version en cours du document publicitaire et résumées sur le formulaire d'approbation.

Etape 2 : Approbation du Bon à Graver par le responsable du projet et le pharmacien responsable. Le document d'exécution doit tenir compte des corrections mentionnées par les différents départements.

Etape 3 : Contrôle du Bon à Tirer par le responsable du projet et le pharmacien responsable. Le contrôle du Cromalin demande une grande attention puisqu 'il s'agit du dernier document validé avant impression. Le laboratoire s'engage dons envers l'imprimeur sur l'objet final qu'il souhaite commander.

Etape 4 : Impression des documents

Etape 5 : Autorisation de diffusion accordée par le pharmacien responsable par la signature d'un formulaire de diffusion qui comporte les rubriques suivantes :

- description du document publicitaire et numéro de référence
- destinataires de la publicité
- nombres d'exemplaires imprimés
- date de première diffusion de la publicité
- date de dépôt à l'Afssaps : un délai de huit jours suivants la première diffusion est accordé pour déposer une publicité diffusée auprès des professionnels de santé uniquement, alors que les publicités destinées au public doivent être déposées à priori et bénéficier d'une autorisation avant toute diffusion.
- date de dernière diffusion

(2) Les critères de validation[97]

Les critères de validation réglementaires font appel à la fois à la réglementation générale sur la publicité mentionnée dans le Code de la Consommation[98], le Code de la Santé Publique[99] et à des documents propres au médicament concerné (résumé des caractéristiques du produit, publications).

L'emploi en interne de critères d'évaluation semblables à ceux de la Commission de contrôle de la publicité garantit la pertinence de la validation.

Certains critères sont communs à tous les supports publicitaires quelque soit la cible visée.
Ainsi, il est essentiel de travailler à partir des référentiels des autorités qui sont les suivants :

- le résumé des caractéristiques du produit,
- les avis de la commission de la transparence,
- les recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS et de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (par exemple les références médicales opposables (RMO) ou les conférences de consensus labellisées par ces agences),
- les avis du conseil supérieur d'hygiène publique français,
- les travaux de l'observatoire national des consommations et des prescriptions.

Les principes à respecter pour éviter une interdiction sont les suivants :

- l'information communiquée ne doit pas porter atteinte à la santé publique
- le contenu du dossier d'AMM doit être respecté : respecter les indications validées, ne pas majorer les bénéfices cliniques démontrés et ne pas minorer les risques et contre-indications.
- l'information doit être objective, non trompeuse
- l'information doit être conforme au bon usage du médicament

---

[97] Code de la santé publique
[98] Art. L. 121-1 à L. 121-7 (publicité mensongère), Art. L. 121-8 à L. 121-14 (publicité comparative) du code de la consommation et modifications de l'ordonnance 2001-741 du 23/08/2001
[99] Art. L. 5122-1 à 16 et Art. R. 5045 à R. 5055-4

Certains critères varient selon le destinataire du message publicitaire (grand public ou professionnels de santé) et selon le type de support publicitaire employé.

Ainsi, la réglementation de la publicité destinée aux professionnels de santé tolère que les laboratoires attribuent aux médecins des avantages de valeur intrinsèque négligeable ou entrant dans des relations normales de travail, alors que tout avantage acquis, même indirectement, par le biais d'une promotion de médicament destinée au public est strictement interdite. Par exemple les industriels sont autorisés à remettre certains types d'objets publicitaires, s'ils sont en lien avec l'exercice de la médecine, aux professionnels de santé alors que cette pratique de remise de cadeaux modiques est impossible envers le public.

Les supports publicitaires peuvent varier en fonction de la cible, médecins généralistes ou spécialistes. D'autre part certains objets également appelés « remis », développant l'image d'une gamme par exemple, sont offerts en priorité aux médecins ayant le plus fort potentiel de prescription.

Les supports promotionnels les plus courants sont les suivants :

- Les documents légers d'information : guide pratique d'utilisation du médicament par exemple...(26 % des dossiers déposés en 2001[100])
- Les aides de visite, ADV (18 % des dossiers déposés à l'AFSSAPS en 2001)
- Les annonces dans la presse (8 % des dépôts en 2001)
- Les tirés à part, TAP, présentant une étude scientifique
- Les fiches posologiques
- Les numéros spéciaux de revues spécialisées
- Les remis : stylos, calendriers, foliocubes et objets promotionnels divers...

Les principaux points à contrôler lors d'une validation de publicité sont les mentions légales des produits concernés et la véracité des informations avancées.

[100] Rapport d'activité de l'Afssaps 2001

Dès que le nom d'une spécialité pharmaceutique est mentionné, doivent apparaître les mentions légales longues correspondantes reprenant les rubriques du résumé des caractéristiques du produit (dénomination du médicament, composition, forme pharmaceutique, données cliniques, propriétés pharmacologiques, données pharmaceutiques, informations administratives). Tous les supports sont concernés qu'il s'agisse des supports papier, audiovisuels, électroniques, objets divers... Les affaires réglementaires sont responsables de la mise à jour de ces mentions en cas d'enregistrement d'une variation affectant le résumé des caractéristiques du produit. Les mentions légales doivent être solidaires du support publicitaire et lisibles. La police doit être de caractère 8 au minimum, la couleur contrastée par rapport au fond et les titres des différentes rubriques mises en évidence (gras ou souligné).

Les axes de communication doivent respecter les informations mentionnées dans l'AMM. Toute donnée doit être référencée. « Seules les études issues du dossier d'AMM, de transparence ou les études publiées dans une revue à comité de lecture ou référencées dans une base de données internationales peuvent être utilisées à condition de correspondre aux données validées par l'AMM et, s'il y a lieu aux conclusions de la commission de la transparence. »[101]

Il existe néanmoins quelques cas particuliers.

Par exemple, les objets promotionnels de petite taille peuvent recevoir des mentions légales courtes (propriétés pharmacologiques et données pharmaceutiques non détaillées renvoyant au résumé des caractéristiques du produit) plus faciles à incorporer.

Enfin, il est important de se référer aux recommandations pouvant exister pour certaines formes précises de publicité.

Par exemple, les jeux de questions-réponses destinés à tester les connaissances des professionnels de santé, disponibles sur les stand de congrès, en visite médicale, dans la presse, ont fait l'objet de recommandations par la commission chargée du contrôle de la publicité. Ces questionnaires revêtent un caractère publicitaire dès lors qu'il y est fait référence à un

[101] Recommandations de la Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments

médicament.[102] Si le « quiz » ne comporte que des questions centrées sur l'environnement et les pathologies, il ne présente pas de caractère publicitaire. La commission demande à ce que les questions ne soient pas exprimées sous une forme négative ou interro-négative. Les corrections du questionnaire doivent être présentées sur un document solidaire, avec une taille de caractère équivalente à celle des questions et dans le même sens de lecture. Les réponses correctes doivent être argumentées, référencées et justifiées par des résultats cliniques.

La validation de la publicité nécessite une grande attention et une mise à jour régulière des connaissances en matière de réglementation et recommandations.

[102] Art. L. 5122-1 du Code de la santé publique

G.Les relations avec le département des ventes

La force de vente joue un rôle d'interface entre le laboratoire et le « client-prescripteur ».

Le service des ventes est composé de la direction des ventes, présente au siège de l'exploitant et d'un ou plusieurs réseaux de visiteurs médicaux répartis sur tout le territoire promotionnel.

Un réseau comprend des directeurs régionaux qui animent chacun une « région » du territoire. Ils encadrent des délégués à l'information médicale dont le rôle est de présenter aux professionnels de santé de leur secteur et entrant dans leur cible les produits du laboratoire.

La direction des ventes est chargée de déterminer la stratégie de vente, notamment en définissant pour chaque nouvelle campagne le plan de charge. Il s'agit de choisir les produits qui seront présentés aux médecins, de définir l'ordre dans lequel ces produits seront présentés afin de répondre au mieux aux objectifs de vente, de déterminer quelle pression de visite sera exercée (nombre de visites par médecins donc nombre de visiteurs sur le terrain), et enfin de choisir la cible de médecins. Une fois la campagne lancée, la direction suit de près l'activité des ventes et ajuste la stratégie selon les résultats obtenus.

En outre, certains laboratoires choisissent d'externaliser une partie de leur visite médicale pour des raisons de flexibilité promotionnelle et de réduction du coût de la visite.

Qu'il s'agisse du réseau de visiteurs propres au laboratoire ou d'un réseau prestataire, les affaires réglementaires sont amenées à collaborer avec les ventes dans le cadre de différentes missions telles que la formation du réseau de délégués médicaux, la gestion des échantillons et les déclarations effectuées dans le cadre de la loi anti-cadeau entrant dans les diverses mesures d'ordre sociales (DMOS).

1.La formation du réseau

Les délégués à l'information médicale doivent posséder les connaissances scientifiques suffisantes attestées par une formation initiale validée par des diplômes, titres ou certificats[103]. Le département des affaires réglementaires est chargé d'archiver les justificatifs de ces diplômes qui , en cas de contrôle des autorités doivent pouvoir être présentés à tout moment.

En outre la formation continue est obligatoire et doit remplir deux objectifs.
D'une part, elle permet de veiller à l'actualisation des connaissances médicales à travers un programme type comprenant une formation scientifique sur les pathologies traitées par les médicaments du laboratoire et une formation sur les produits.

D'autre part, la formation permet d'impliquer le réseau dans la démarche qualité à travers une présentation des principaux points réglementaires les concernant. Les délégués doivent notamment être en mesure de consulter et appliquer la procédure de contact urgent du pharmacien responsable, de distribution des échantillons gratuits de médicaments, de pharmacovigilance, de déclaration DMOS.

Les formations réglementaires du réseau sont planifiées chaque année. Elles ont lieu en général lors des séminaires de préparation des campagnes promotionnelles permettant une mise à jour des connaissances avant le départ sur le terrain. En outre, des formations ponctuelles sont organisées pour les visiteurs nouvellement recrutés. Les plannings et supports des formations médicales et réglementaires réalisées auprès du réseau sont archivés, prouvant l'effort de formation continu assuré par le laboratoire.

[103] Arrêté du 17 septembre 1997 fixant les conditions de formation des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments.

2.La gestion des échantillons gratuits de médicaments

Les affaires réglementaires participent à la gestion des aspects logistiques de la remise d'échantillons gratuits de médicaments par les visiteurs médicaux aux professionnels de santé et sont responsables de la gestion des aspects réglementaires de cette pratique.

a)La gestion logistique des échantillons

Le circuit de distribution des échantillons[104] est géré par le département des ventes en collaboration avec les départements réglementaire et marketing.
Les échantillons de médicaments sont classiquement distribués par le réseau de délégués à l'information médicale qui visitent les professionnels de santé potentiellement prescripteurs de leurs produits. Lors de cette visite, l'entretien promotionnel s'appuie sur la visualisation de supports publicitaires présentant les produits, sur la distribution d'objets publicitaires et, si le médecin en fait la demande, sur une éventuelle remise d'échantillons gratuits de médicaments.
Les échantillons sont alloués aux délégués à chaque campagne publicitaire par le marketing qui décide des dotations attribuées en fonction du budget disponible pour les échantillons et de l'effort promotionnel à réaliser sur chaque produit. Ces dotations sont envoyées par le dépositaire au domicile des visiteurs médicaux. Le réglementaire, principal interlocuteur du dépositaire, se charge de lui communiquer les mises à jour de la liste des coordonnées des délégués employés par le laboratoire, utilisée par le dépositaire pour ces envois.
Toute demande d'échantillons reçue au siège de l'exploitant est transmise pour envoi soit au directeur régional responsable de la zone d'exercice du demandeur, soit au dépositaire si le demandeur est un professionnel de santé non visité par le réseau (pharmacien universitaire, médecin d'un centre antipoison...).

[104] Annexe 4 : Circuit de distribution des échantillons gratuits de médicaments

b)La gestion réglementaire des échantillons

La remise des échantillons par le réseau permet aux prescripteurs de se familiariser avec les spécialités commercialisées par le laboratoire, en facilitant l'utilisation directe du produit et donc la mémorisation de sa dénomination et de sa présentation. La distribution d'échantillons étant une action promotionnelle, elle est soumise à réglementation dans l'objectif d'en restreindre la pratique.

D'une part toute spécialité n'est pas systématiquement autorisée à être distribuée sous forme d'échantillon. Ainsi les spécialités contenant des substances stupéfiantes ou psychotropes ne doivent pas exister en modèle échantillons[105].

D'autre part la réglementation impose des restrictions quantitatives des échantillons de médicaments distribués. En effet chaque professionnel de santé peut recevoir au maximum, dix échantillons par an du plus petit conditionnement commercialisé d'une spécialité. En outre l'exploitant doit pouvoir fournir à tout moment le listing des médecins ayant reçu des échantillons et les quantités qui ont été individuellement distribuées.[106] Cette obligation réglementaire implique la mise en place d'un système de traçabilité décrit dans une procédure de remise des échantillons devant être appliquée par tous les délégués du laboratoire[107].

Toute remise d'échantillons de médicaments est soumise aux conditions suivantes :

- Le professionnel de santé doit effectuer une demande d'échantillons écrite datée et signée. Ce type de demande est soit réalisée sur une ordonnance, soit sur un formulaire de demande d'échantillon formaté fourni par le délégué lors de la visite au médecin.
- Avant toute remise d'échantillons, le délégué ou le laboratoire doit vérifier le quota du médecin demandeur puisque la limite réglementaire est de dix échantillons distribués par spécialité, par an et par médecin.
- La remise d'échantillons doit être accompagnée du résumé des caractéristiques du produit et du dernier avis de la commission de la transparence.

---

[105] Article L. 5122-10
[106] Article R.5048
[107] Annexe 5 : Procédure de remise des échantillons gratuits de médicaments

- Enfin un système de traçabilité doit permettre d'effectuer un rappel de lot en bonne et due forme. Chaque personne susceptible d'effectuer une remise d'échantillons doit enregistrer les informations mentionnées sur la demande écrite d'échantillons (nom et adresse du professionnel de santé, échantillons remis, quantité, date) ainsi que le(s) numéro(s) de lot(s) de(s) échantillon(s) remis. Cet enregistrement est réalisé dans une base de données partagée et les demandes écrites sont archivées aux affaires réglementaires.

Les affaires réglementaires sont chargées de contrôler le bon suivi de la procédure de traçabilité des échantillons en réalisant des audits réguliers. Ces audits doivent permettre à la fois de s'assurer du respect du quota réglementaire d'échantillons distribuables par médecin et par an et de savoir en permanence où et à qui ont été distribués les lots d'échantillons afin de pouvoir rappeler un lot à tout moment.

D'une part, il faut s'assurer que tout échantillon remis par un le réseau l'a été suite à une demande écrite. Le contrôle s'effectue en élaborant pour chaque visiteur la corrélation entre sa dotation en échantillons au début de la campagne et les formulaires et ordonnances qu'il a retournés aux affaires réglementaires pour archivage. Une assistante est chargée de tenir à jour un tableau de corrélation complété à chaque réception et archivage de demandes d'échantillons. Ce tableau comporte la liste des visiteurs médicaux, le nombre d'échantillons qu'ils ont reçu pour chaque spécialité présentée pour la campagne en cours et permet de comptabiliser au fur et à mesure des visites le nombre d'échantillons remis par report des quantités indiquées sur les demandes écrites que les délégués envoient aux affaires réglementaires. Toute nouvelle dotation en échantillons est conditionnée pour chaque visiteur au contrôle préalable de son score de traçabilité sur la dotation précédente.

D'autre part, les affaires réglementaires s'assurent que le quota de dix échantillons par spécialité par an et par médecin est bien respecté. Pour cela, il suffit de réaliser des extractions de la base de données utilisée par les visiteurs pour gérer leur activité, entrer leurs rapports de visite, leurs frais et leurs

remises d'échantillons. Si la cible de médecins couverte par le réseau est petite, l'extraction peut être exhaustive. On dispose alors de l'ensemble des échantillons remis à chaque médecin visité. En revanche, si la cible couverte est importante, les extractions peuvent être partielles et aléatoires afin d'effectuer un contrôle au hasard sur l'ensemble des régions couvertes par le réseau. Quelques médecins sont alors choisis de façon aléatoire. En cas de détection d'anomalies, le délégué ayant dépassé le quota d'échantillons distribués à un ou plusieurs médecins, est rappelé à l'ordre et reçoit une formation personnalisée visant à la sensibiliser à nouveau sur la réglementation en vigueur.

Enfin, la traçabilité n'est complète que lorsqu'une corrélation entre les demandes écrites archivées et les remises d'échantillons enregistrées dans la base de données est réalisée. En effet les affaires réglementaires doivent s'assurer que les délégués enregistrent toutes leurs remises d'échantillons. Une extraction de la base de données permet d'éditer l'ensemble des distributions effectuées par un délégué.

La traçabilité absolue état en pratique difficile à obtenir, il est préférable, en cas de rappel de lot, de rappeler indifféremment l'ensemble des lots d'échantillons de la spécialité en cause distribués dans la même période que le lot concerné. Le rappel consiste en un mailing à l'ensemble des médecins potentiellement visités par le réseau (médecins ciblés) leur indiquant de retourner au laboratoire tous les échantillons des lots listés.

3.L'application de la loi anti-cadeaux

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a constaté, à l'occasion d'enquêtes sur la formation des prix dans l'industrie pharmaceutique, l'existence de pratiques commerciales critiquables telles que la multiplication des avantages en nature proposés aux médecins.
Considérant que ces pratiques engendraient des effets pervers (concurrence déloyale, coût pour l'assurance maladie lié à une sur-prescription de

médicaments...), un amendement a été voté en 1993 : DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social). L'objectif est de moraliser les relations entre les professionnels de santé et les entreprises de santé.

Ainsi l'Article L 4113-6 interdit donc les avantages en nature à l'exception de deux cas : le financement de la recherche, les frais limités d'hospitalité lors de congrès. Le principe de l'interdiction des avantages en nature ou espèces est le suivant : les professionnels de santé, dans le choix qu'ils font d'un médicament, matériel ou prestation remboursés par les régimes obligatoires d'assurance maladie, ne doivent être guidés que par des considérations d'ordre exclusivement médical. Ce principe éthique est exprimé dans les codes de déontologie.[108]
Le transfert d'avantages en nature dans ces circonstances doit passer par une procédure de demande préalable afin d'en assurer la transparence.

a)Les professionnels concernés

Les professions médicales, infirmiers, orthophonistes, pharmaciens sont concernés par cette loi. Les sanctions tombées depuis 1993 ont essentiellement concerné des chirurgiens orthopédistes et des généralistes.

b)Les entreprises concernées

L'interdiction de fournir des avantages en nature ou espèces concerne « toute entreprise assurant des prestations produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale »[109]
Attention ! L'interdiction d'avantages en nature concerne donc aussi les produits non remboursés par la sécurité sociale si ceux-ci sont commercialisés par une entreprise qui vend par ailleurs des produits remboursés.
Les organismes non concernés par l'interdiction de recevoir des avantages sont les organismes constitués de professionnels de santé tels que les associations,

[108] Art. 9, 10, 23 du code de déontologie médicale, Art. 6 dernier alinéa du code de déontologie des chirurgiens-dentistes, Art. 7 du code de déontologie des sages-femmes.
[109] Art. L 4113-6 du Code de la santé publique

les organisations syndicales, les fonds d'assurance formation ou les sociétés savantes. Les avantages versés à ces organismes, pour échapper à l'interdiction doivent néanmoins être exclusivement utilisés à des fins collectives.

c)Les sanctions

D'après l'Article L 4163-2, les sanctions sont les suivantes :
75000 euros d'amende, un emprisonnement de deux ans (rarement ferme), l'interdiction d'exercer sa profession pour une durée allant jusqu'à 10 ans (sanction non prononcée jusque là).

Néanmoins la jurisprudence comporte des cas variés puisque la sanction prononcée peut- être inférieure ou supérieure à l'avantage perçu. En général la cour d'appel donne une sanction supérieure au premier jugement. Des dédommagements ont déjà été versés au profit des caisses primaires d'assurance maladie.

Les « avantages intrinsèques négligeables » et les avantages entrant dans un contexte de « relations normales de travail » (menus présents, invitations au restaurant, cocktails) ne sont pas soumis à sanction. Bien que ces notions ne soient pas clairement définies, elles n'ont encore jamais été invoquées par la défense.

d)Le renforcement des dispositions législatives de 1993 par la loi sur les droits des malades[110]

La Loi du 04/03/2002 interdit aux entreprises de santé de proposer ou procurer des avantages aux professions médicales ou para-médicales.
Les sanctions pour la personne responsable au sein de l'entreprise sont 60000 euros d'amende et deux ans de prison. Pour l'entreprise la sanction est 375000 euros d'amende, 5 ans de surveillance judiciaire et fermeture définitive pour

[110] exception faite des remises et ristournes sur les médicaments pour les officinaux aux taux maximums autorisés

une durée d'au moins 5 ans de ces établissements. De plus, la décision est diffusée.

Le rôle de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGGCCRF)

La DGGCCRF a pour objectif de faire respecter la libre concurrence du marché pharmaceutique français. Ces 2800 enquêteurs sont les seuls jusqu'aujourd'hui à être intervenus sur le terrain pour faire appliquer les DMOS (les pharmaciens et médecins inspecteurs de santé publique en ont pourtant également le pouvoir).

Les enquêtes sont réalisées à l'initiative des enquêteurs, suite à des plaintes de médecins, des plaintes d'entreprises concurrentes ou des plaintes anonymes de visiteurs médicaux dont l'entreprise souhaite qu'ils proposent des avantages non autorisés.

Le Code de la consommation précise et encadre les conditions d'intervention des agents de la DGCCRF.

Ces agents ont le pouvoir de relater les infractions par procès verbaux, saisir des documents (contrats, conventions, registres, comptes rendus de visites médicales, commerciaux...). Il existe des sanctions pour opposition aux agents (L 217-10).

Les lieux de perquisition autorisés sont les sites de fabrication, production, stockage, dépôt, vente, transport ainsi que les entreprises prestataires de services (agences de voyage...°), et les professionnels libéraux.

Les preuves permettant aux agents de démontrer le non respect des DMOS sont les reconnaissances scripturales ou matérielles de l'avantage accordé, les déclarations des personnes en cause, les numéros de compte bancaires...

Depuis 1993, environ 400 procès verbaux ont déjà été dressés, parmi lesquels 40 ont fait l'objet d'un jugement. Les cas les plus fréquents de non respect des DMOS sont les pratiques excessives d'hospitalité.

Globalement « Les pratiques ont peu évolué depuis 1993 malgré les DMOS. Cependant avec l'application de la loi sur le droit des malades, la DGCCRF pourrait être amenée à lancer un contrôle systématique de tous les laboratoires. »[111]

e)Les DMOS en pratique

Les visiteurs disposent d'un budget promotionnel leur permettant d'organiser des réunions pour les professionnels de santé, de leur financer des inscriptions à des congrès, d'effectuer des dons à des associations médicales... Chaque délégué est libre de choisir la façon dont il dépensera ce budget, son objectif étant d'optimiser les ventes sur son secteur.
Pour chaque action promotionnelle donnant lieu au versement d'un avantage en nature à un professionnel de santé, le laboratoire doit réaliser une déclaration auprès du Conseil départemental de l'ordre des médecins du professionnel de santé concerné ou du Conseil national de l'ordre des médecins si le financement concerne des professionnels de plusieurs départements. Les avantages consentis doivent impérativement faire l'objet d'une convention écrite et signée des deux parties (laboratoire et médecin) qui est jointe au dossier de demande d'avis déposé au Conseil.

(1)Les déclarations des réunions

Les visiteurs médicaux peuvent organiser différents types de réunions :

- Les réunions de formation médicale continue (FMC) sont des conférences sur des thèmes médicaux sans référence directe aux produits

[111] Conférence EFE du 12/06/02 Mr Turcat, administrateur civil à la DGCCRF

- Les réunions de promotions (RP) ont pour objectif la présentation des produits du laboratoire

La demande d'avis à envoyer au Conseil de l'ordre des médecins doit comprendre les documents suivants : la date, le lieu, le programme de la manifestation, la liste des médecins invités ainsi que leur éventuelle spécialité, le modèle de la lettre d'invitation qui leur est envoyée, le bulletin d'inscription officiel, le montant et détail des frais financés par le laboratoire, la convention établie entre le laboratoire et le médecin.
Enfin, après la réunion, la liste émargée des médecins présents doit être envoyée au Conseil pour compléter le dossier.
Les dossiers de déclaration sont archivés aux affaires réglementaires et comprennent dans ce cas la lettre de demande d'avis au Conseil national de l'Ordre des médecins, l'avis du Conseil, la liste émargée et le courrier d'accompagnement envoyé à posteriori.

(2)Les déclarations des invitations à des Congrès

La demande d'avis à envoyer au Conseil de l'ordre des médecins doit comprendre les mêmes documents que ceux cités précédemment pour les déclarations de réunions.
Les laboratoires sont donc tenus de déclarer le détail des frais de transport, d'hébergement, de repas, aussi appelés frais d'hospitalité, qu'ils prennent en charge pour les médecins qu'ils invitent à des congrès médicaux.

(3)Les déclarations des dons aux associations

Les laboratoires doivent déclarer les éventuels dons qu'ils font aux associations dont les statuts prouvent leur lien avec la médecine. Le conseil de l'Ordre des médecins émet un avis après avoir étudier la légitimité de ce don à partir des pièces fournies au dossier. Les pièces à joindre à la demande d'avis sont les suivantes : les statuts de l'association, la parution au journal officiel de la

création de l'association, la lettre de demande de don du président de l'association, la nature et le montant du don.

(4)Les déclarations d'achat d'ouvrages ou abonnements à des revues médicales

Tout financement d'ouvrages en lien avec l'exercice de la médecine ou d'abonnements à des revues médicales doit être déclaré par le laboratoire.

Ces financements doivent faire l'objet d'une déclaration à priori auprès de l'Ordre national ou départemental des Médecins, lequel émet un avis favorable ou défavorable. Le laboratoire est libre de tenir compte ou non de cet avis.

Les pièces à joindre au dossier sont les références de l'ouvrage (titre, auteur, édition et année) et son prix.
La loi ne fixe pas de montant limite pour ces différents types d'avantages en espèces.
Néanmoins la pratique fait apparaître des seuils au delà desquels les avis des Conseils l'ordre des médecins deviennent défavorables. Par exemple la valeur d'un cadeau remis à un médecin par un laboratoire ne doit pas excéder 30 euros pour recevoir l'avis favorable de l'ordre. De plus , il doit être en lien direct avec l'exercice de la médecine. De même un repas offert par le laboratoire ne doit pas coûter plus de 50-60 euros.

L'application des DMOS implique une gestion précise des dossiers en interne et un suivi assuré par les affaires réglementaires en lien avec le département des ventes.
Les principales tâches liées aux DMOS sont les suivantes :

- Déclaration annuelle d'un profil type de réunion permettant d'éviter la multiplication des déclarations et de simplifier la procédure exigée pour les DMOS
- Déclaration des projets de manifestations et financements n'entrant pas dans le profil déjà déclaré

•Archivage de tous les dossiers rassemblant l'ensemble des pièces obligatoires à chaque déclaration[112] et les avis des Conseils l'ordre des médecins. Les archives des dossiers DMOS sont contrôlées en cas d'inspection par la DGGCCRF.

[112] Annexe 6 : Tableau récapitulatif des pièces à fournir pour les déclarations DMOS

H.Les Retraits de lot

Le pharmacien responsable, chargé des rappels de lot, et ses collaborateurs doivent être indépendants des services commerciaux du laboratoire.[113]

Lorsqu'un médicament est jugé défectueux, l'exploitant doit pouvoir réaliser rapidement et à tout moment le rappel du lot concerné. Il doit être en mesure de prouver que le lot a été intégralement retiré du marché quels que soient les lieux de commercialisation du produit et qu'il s'agisse de médicaments vendus ou d'échantillons gratuits de médicaments. Ces exigences réglementaires, visant à garantir la santé publique, nécessitent donc la mise en place d'un système de traçabilité permettant de connaître les acheteurs et grossistes disposant des différents lots commercialisés par le laboratoire.

La procédure de rappel de lot débute par la transmission de l'information aux autorités compétentes des pays concernés. En France, l' AFSSAPS, après l'avoir validé, se charge de diffuser le message d'alerte rédigé par l'exploitant aux services administratifs potentiellement concernés. En parallèle, l'industriel prévient les établissements détenteurs de produits rappelés.
Dans le cadre de conventions, les alertes concernant les médicaments sont diffusées par les industriels soit par le biais des grossistes-répartiteurs auprès des pharmacies d'officine, soit grâce à un système de télécopie auprès des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux.[114]
Les produits rappelés sont identifiés et stockés séparément, dans l'attente d'une décision sur leur devenir (destruction ou autre). Lors de l'audit annuel de son dépositaire, l'exploitant doit donc vérifier que le stockage des unités rappelées a été effectué en bonne et due forme. De même, l'efficacité globale des actions entreprises dans le cadre d'un retrait est réévaluée et réajustée si nécessaire par l'exploitant. Cette démarche entre dans les pratiques d'auto-inspection et peut donner lieu à des simulations de rappel de lot en interne.

---

[113] Chapitre 8 Réclamations et rappels de médicaments de l'Arrêté du 10 mai 1995 sur les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutique
[114] Rapport d'activité 2001 de l' AFSSAPS

En 2001, parmi les 457 accidents liés à des produits médicaux (médicaments, dispositifs médicaux, réactifs de diagnostic in vitro confondus) signalés, 88 ont menés à un retrait du marché.

Conclusion

Les diverses missions des affaires réglementaires présentées démontrent la place grandissante des contraintes réglementaires au sein de l'industrie pharmaceutique.

Si le droit garantit l'égalité de traitement entre les opérateurs économiques et organise la transparence de l'action publique, il présente néanmoins des limites.
Tout d'abord le droit ne donne pas de réponse directe aux questions pratiques. Il prévoit par exemple qu'un médicament, s'il a une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) nulle, doit au minimum permettre de réduire le coût de la santé mais il ne chiffre pas le niveau de réduction des dépenses souhaité.
De plus l'exercice conflictuel du droit implique l'intervention judiciaire dont le calendrier est nettement plus lent que celui du marché et qui risque de ralentir les affaires du laboratoire concerné.
Enfin, les systèmes de prise en charge des soins laissent place à un marché du médicament caractérisé par une dépendance des laboratoires vis à vis de l'état.

Dans ce contexte et depuis le constat du déficit des organismes de sécurité sociale, les laboratoires ont tendance à se tourner vers deux grands types de stratégie selon leurs produits : soit vers une course au remboursement pour les produits de SMR (Service Médical Rendu) suffisant, soit vers une course au statut d'automédication pour les autres produits, permettant de vendre à prix plus fort.

Le contre-pouvoir de l'industrie pharmaceutique s'exprime notamment à travers le lobbying politique et médical, moyen de faire évoluer ses droits, d'augmenter son pouvoir de négociation et de faire prescrire ses produits.

Le décalage entre le marché du médicament, se jouant à l'échelle mondiale, et des règles du jeu hétérogènes, variant selon les pays et les systèmes de santé

ne facilitent pas le travail des laboratoires. Une harmonisation dans un premier temps européenne permettrait d'instaurer plus de justice dans les conditions de commercialisation des produits de santé. De même une simplification et une homogénéisation des démarches administratives serait une bouffée d'air pour les industriels.

Bibliographie

Accord-cadre du 13 juin 2003 signé pour la période 2003-2006

AFSSAPS : Rapport d'activité 2001

Agence de la Presse Médicale, communiqué du 18/09/02

André Rey Consultants SSD 2000/17, 25 avril 2000

Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutique, Chapitre 8 Réclamations et rappels de médicaments, Arrêté du 10 mai 1995

Bonnes pratiques de pharmacovigilance, décembre 1994

BRECHET JP, « Gestion stratégique ; le développement du projet d'entreprendre » ESKA, 1996

BRECHET JP, IAE de Nantes, enseignement de Management stratégique DESS CAAE 2001-2002.

Code de la santé publique

Code de la sécurité sociale

Constitution de 1958

EMEA Pre-submission guidance for users of the centralised procédure – EMEA/H/38179/1998

Maître GORNY, Séminaire IFIS, juin 2002 : Actualité juridique et réglementaire

KLEIN F., L'harmonisation progressive des procédures d'enregistrement des médicaments, ACIP Magazine, p 5, n°207

Le GUISQUET O., LORENZI L., La distribution pharmaceutique en France, Collection Actu Pharma, 2001, Editions scientifiques et médicales Elsevier.

LENDREVIE et LINDON, Mercator, Théorie et pratique du marketing, Dalloz, 5ème édition,

Loi de financement de la sécurité sociale 2003

MOREAUX C., Pharmacovigilance avancées européennes, Pharmaceutiques, octobre 2002, n°100

Pharmaceutiques décembre 2002, n° 102, p 6-7

Recommandations de la commission d'éthique professionnelle sur l'information du médicament (CEPIM), janvier 1991

Recommandations de la commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments

TURCAT, Conférence EFE du 12/06/02, administrateur civil à la DGCCRF

WHO Collaboratoring Centre of Drug Statistics Methodology

Sites internet

http://www.assemblee-nat.fr/connaissance/constitution.asp

www.cioms.ch

http://www.cip-club.tm.fr

http://www.cip-club.tm.fr

http://www.droit.org

http://www.eurosante.com

www.leem.fr

http://www.ordre.pharmaciens.com

http://pharmacos.eudra.org (Eudralex)

www.vidal.fr et www.vidalip.net

Table des illustrations

Graphiques

Graphique 1 : Visualisation du niveau de concentration du secteur pharmaceutique français en 2001 (chiffre d'affaires ville et hôpital) 11
Graphique 2 : Répartition des exportations de produits pharmaceutiques français par zone géographique d'octobre 2001 à octobre 2002 12
Graphique 3 : Répartition des effectifs par famille professionnelle en 2000. 14

Figures

Figure 1 : Les acteurs du circuit du médicament en France 15
Figure 2 : Les missions du département des affaires réglementaires 31

Annexe 1 : La chaîne de valeur type d'une entreprise selon Mickaël Porter appliquée à l'industrie pharmaceutique

Mickaël Porter propose de représenter l'entreprise par une grande flèche ou chaîne de valeur afin d'articuler ses différentes activités qui ont pour vocation d'être créatrices de valeur pour le client. Si la valeur créée est supérieure aux coûts engagés, une marge est dégagée.

Voici une proposition de modèle adapté au secteur pharmaceutique, basé sur le schéma type de M. Porter.

Légende

Les activités des cases blanches sont les activités principales, soient apportant une contribution directe à la satisfaction du client.
Les activités grisées sont les activités de soutien aux activités principales

Infrastructure de l'entreprise
-Structure managériale souvent organisée en matrice par aire thérapeutique, par produit et par zone de marché
-Système de contrôle et de reporting type Balance scored card
Système de planification stratégique : anticiper l'évolution du marché pour préparer les orientations de l'entreprise

Gestion des ressources humaines
Système de recrutement des compétences propres à l'industrie pharmaceutique
Gestion de la formation en vue du développement des compétences :
- les compétences de base du secteur (galénique, contrôle pharmaceutique) sont indispensables, elles constituent une barrière à l'entrée dans le secteur
- les compétences distinctives (qualité totale) permettent de proposer une offre supérieure à l'offre minimale
- les compétences émergentes (techniques de recherche innovantes) sont de futurs avant concurrentiels

Développement technologique	**Développement réglementaire**
Recherche et développement sur les médicaments	Enregistrement des produits dans les pays cibles
Développement de l'Assurance qualité	Stratégie d'évolution des produits et de leur dossier d'AMM
Développement du système d'information (implémentation de progiciel de gestion intégrée)	Stratégie de prix, de remboursement ou déremboursement
Développement des méthodes logistiques, de vente	Lobbying auprès des autorités compétentes des territoires
Etudes de marché en soutien des ventes	Système de pharmacovigilance fiable

Approvisionnements
Choix des fournisseurs : garantir une matière première de qualité, répondre aux exigences réglementaires

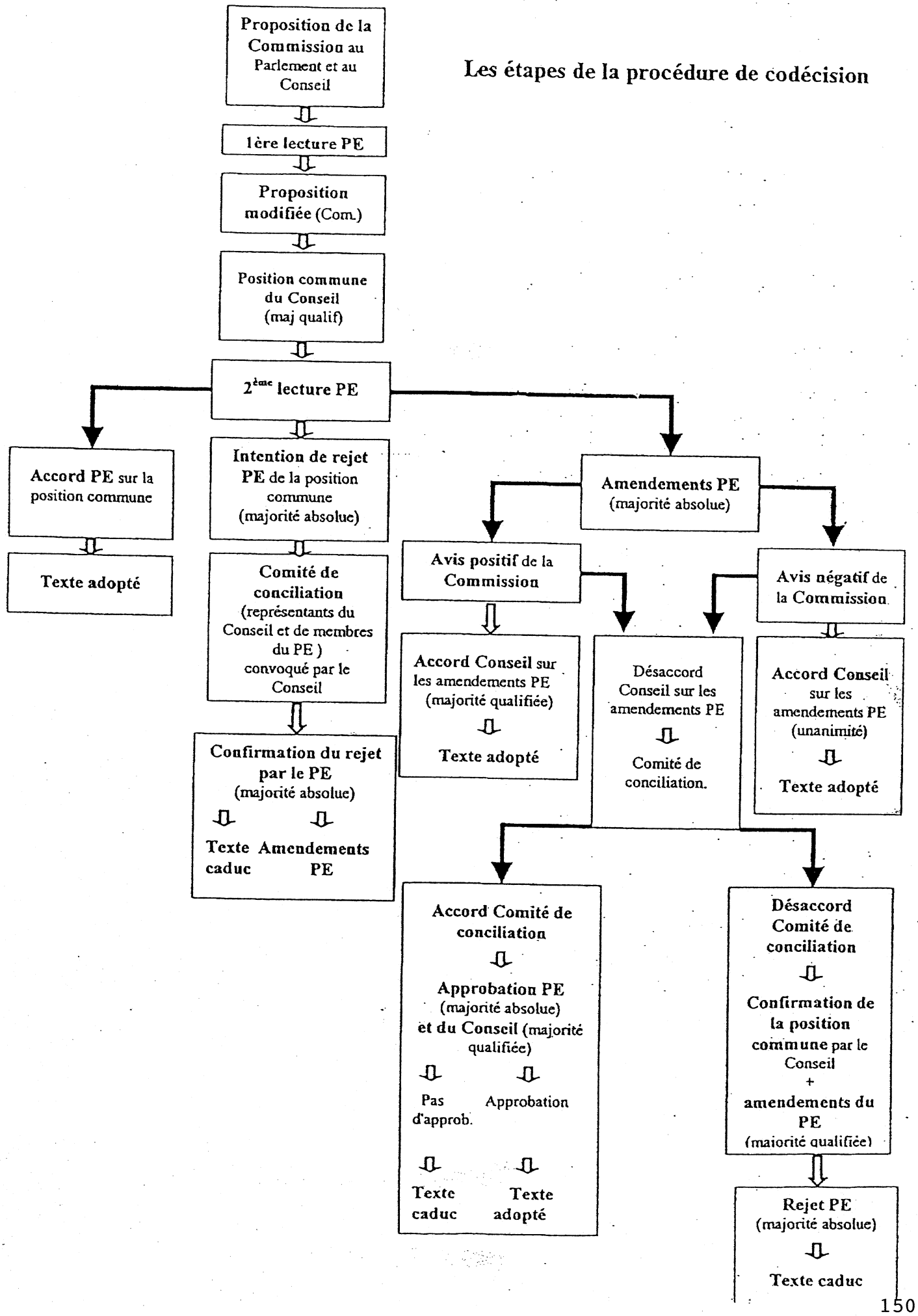
Logistique interne	**Production**	**Logistique externe**	**Commercialisation et vente**	**Services**
Optimisation les flux Réduction des stocks	Partage de moyens de production entre plusieurs produits	Optimisation des circuits d'expédition	Stratégies promotionnelles adaptées à chaque zone géographique	Gestion réclamations clients

Marge

La place des affaires réglementaires au sein d'un laboratoire exploitant pharmaceutique

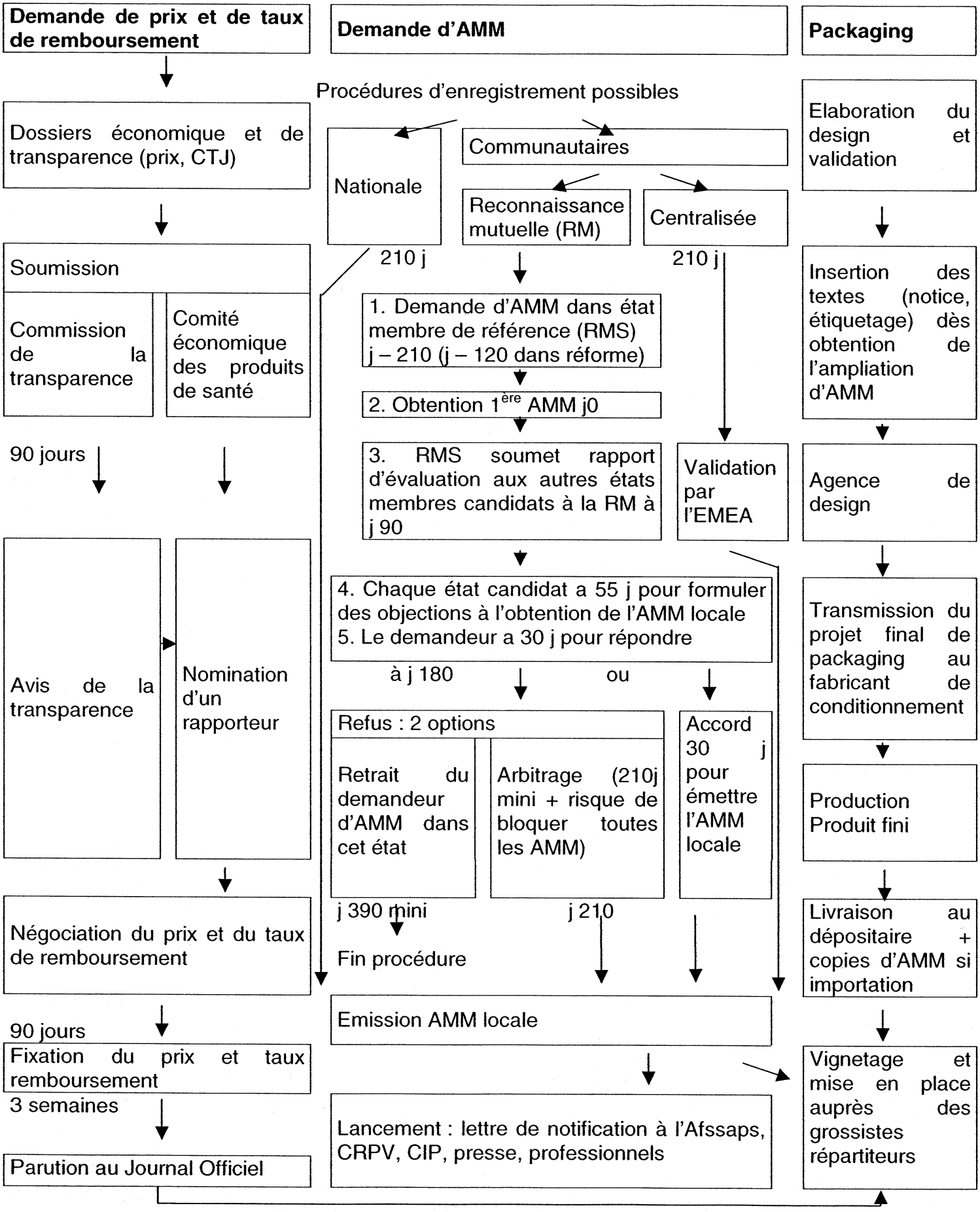
Annexe 2 : Etapes de la procédure de codécision

Les étapes de la procédure de codécision



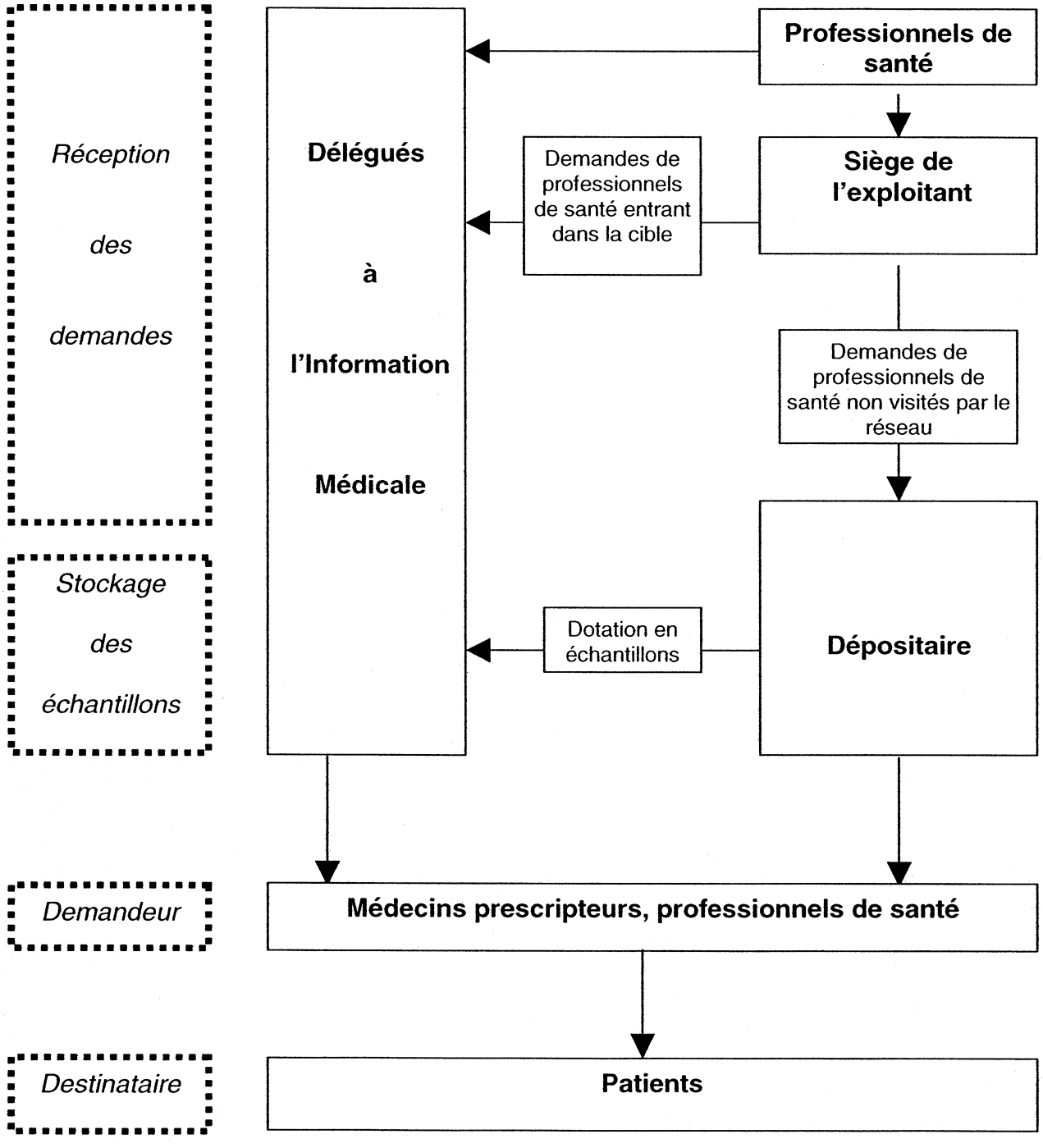
Annexe 3 : Plan réglementaire de lancement d'un médicament

PLAN REGLEMENTAIRE DE LANCEMENT D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE EN FRANCE



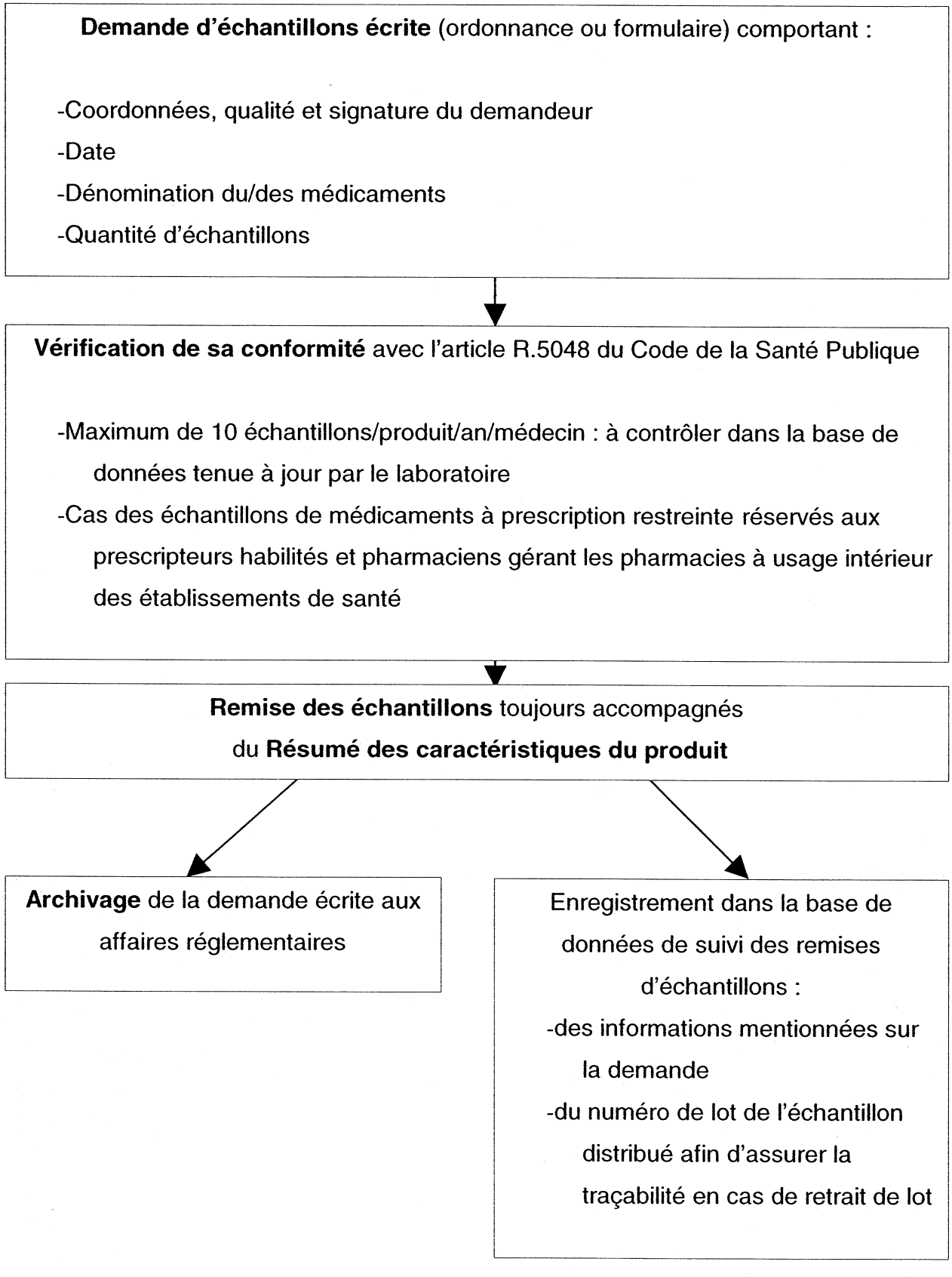
Annexe 4 : Circuit de distribution des échantillons gratuits de médicaments

Annexe 4 : Circuit de distribution des échantillons gratuits de médicaments



Annexe 5 : Procédure de remise d'échantillons gratuits de médicaments

Annexe 5 : La procédure de remise d'échantillons gratuits de médicaments



Annexe 6 : Tableau récapitulatif des déclarations DMOS

Annexe 6 : Tableau récapitulatif des pièces à fournir pour les déclarations DMOS

TYPE DE MANIFESTATION / RENSEIGNEMENTS	REUNION DE PROMOTION, FORMATION MEDICALE CONTINUE, ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE		INVITATION A UN CONGRES	DON A UNE ASSOCIATION	ACHAT D'UN OUVRAGE ou ABONNEMENT
	A PRIORI	A POSTERIORI			
Manifestation :					
- Date	X		X		
- Lieu (adresse et téléphone)	X		X		
- Programme scientifique	X		X		
- Liste des médecins invités	X	X (émargée)**	X		
- Modèle d'invitation ou					
- Modèle de convention	X		X		
- Bulletin d'inscription	X		X		
- Montant de la dépense	X				
- Nature et montant de l'avantage*			X		
Association :					
- Lettre de demande du président				X	
- Statuts				X	
- Parution au JO de la création				X	
- Nature et montant du don				X	
Lettre de demande du médecin			X		X
Ouvrage :					
- Titre, auteur, édition, année					X
- Prix (limité à 76 euros)***					X

* inscription, hébergement, restauration et/ou transport

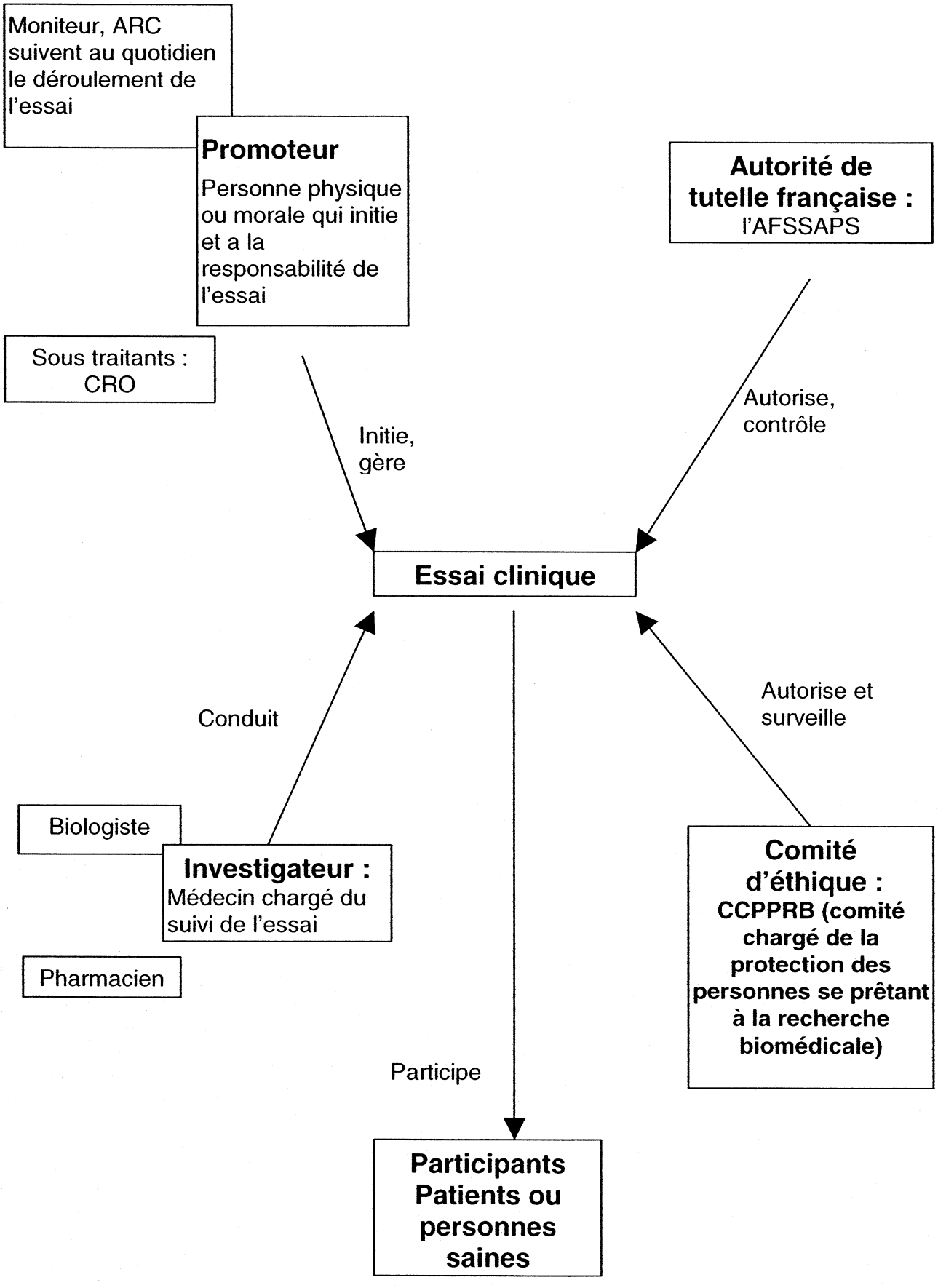
** les médecins présents doivent signer la liste

*** si le montant de l'ouvrage offert est supérieur à 76 euros, le laboratoire doit émettre un engagement de non-répétition de ce type d'avantage envers le même professionnel de santé pendant au moins 2ans

NB : les dossiers complets doivent être déposés au conseil de l'ordre pour avis au plus tard 30 jours avant le début de la manifestation

Annexe 7 : Les acteurs d'un essai clinique

Annexe 7 : Les acteurs d'un essai clinique



Annexe 8 : Fiche CIOMS-I

REPORT OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTION

1. Subject and reaction

Patient initials (first, last)	Date of birth (ddmmyy)	Age	Sex	Reaction onset date (ddmmaa)

Describe reaction(s) (include relevant tests, laboratory data and treatment of reaction)

Continues on next page (tick) ☐

Check all appropriate to reaction

- ☐ Fatal
- ☐ Life-threatening (patient's life was in an immediate danger due to reaction)
- ☐ Required or prolonged inpatient hospitalisation
- ☐ Involved persistence of significant disability or incapacity
- ☐ Congenital anomaly/birth
- ☐ None of the above

Outcome

- ☐ Resolved
- ☐ Improved
- ☐ Unchanged
- ☐ Deteriorated
- ☐ Died
- ☐ Unknown

Relevant medical history

2. Suspected/concomitant drugs

Suspected drug(s) (trade names)	Daily doses	Route of administration	Administration dates from-to (ddmmyy-ddmmyy)	Duration (before onset of reaction)	Indications

Did the reaction abate after discontinuation of the suspected drug(s)? ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ Not discontinued

Did the reaction reappear after reintroduction of the suspected drug(s)? ☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ Not reintroduced

Concomitant drug(s) (Trade names)	Daily doses	Route of administration	Administration dates from-to (ddmmyy-ddmmyy)	Duration (before onset of reaction)	Indications

3. Additional information

Name, occupation and address of the reporter

Report source ☐ HP ☐ RA ☐ LI ☐ CN ☐ Other (specify)

Date of report	DFR by OC subsidiary	Subsidiary ref. n°	Report type ☐ Initial ☐ follow-up

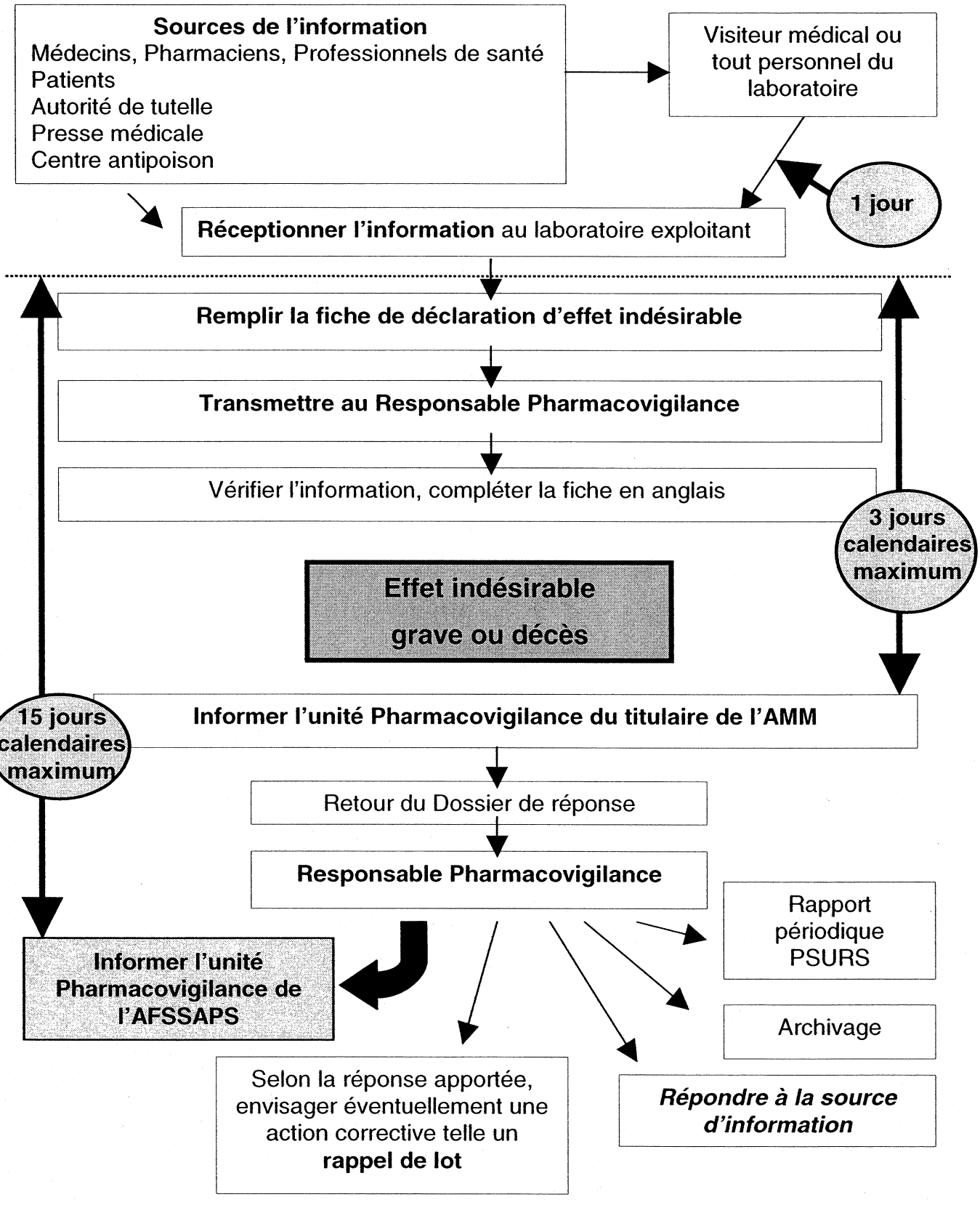
Send to :

ORION CORPORATION
Drug Safety & Medical Maintenance
Maria HAKASALO or Susanne RAJAKARI
Orionintie 1
P.O.Box 65
FIN-02101 Espoo, Finland

Tel. +358 10 429 3879
Fax +358 10 429 3739

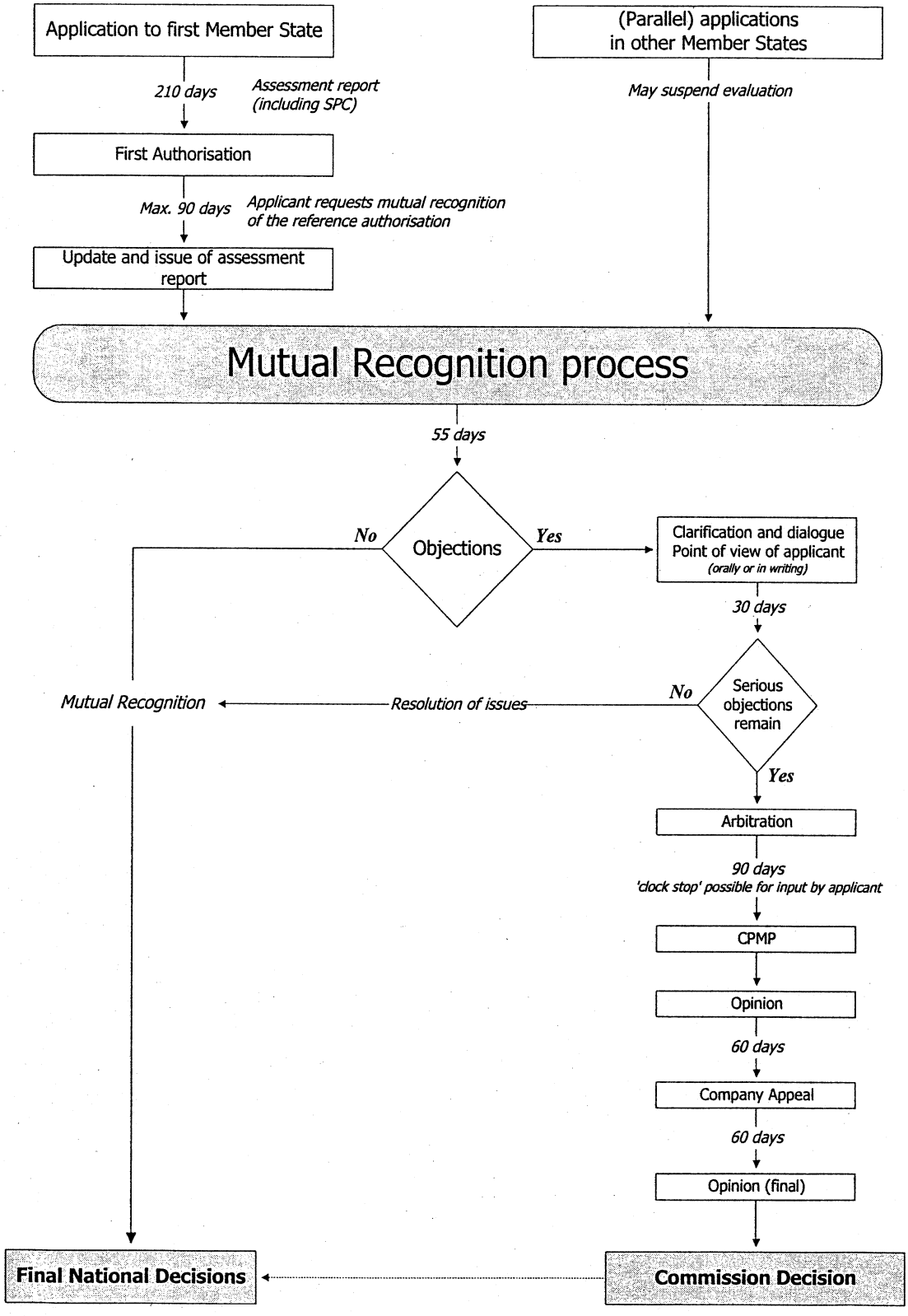
Annexe 9 : Circuit de déclaration d'un effet indésirable grave

Annexe 9 : Circuit de déclaration d'un effet indésirable grave



Annexe 10 : Les étapes de la procédure de reconnaissance mutuelle

MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE



Annexe 11 : Notice to Applicant

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,
F2/AN D(2002)

Final – Revision 3

NOTICE TO APPLICANTS

Medicinal Products for Human Use

VOLUME 2B
Presentation and content of the dossier-Part 1
Summary of the dossier Part 1A
or
Module 1: Administrative information
Application form

March 2003

This application form will be included in:

The Rules governing Medicinal Products in the European Community
The Notice to Applicants - Volume 2B - Presentation and content of the dossier-1998 edition
or
The Notice to Applicants - Volume 2B - Common Technical Document-Module 1- Administrative information-2001 edition

Rue de la Loi 200, B-1049 Bruxelles/Wetstraat 200, B-1049 Brussel - Belgium - Office: AN88 1/03.
Telephone: direct line (+32-2)296.16.79, switchboard 299.11.11. Fax: 296.15.20.
Telex: COMEU B 21877. Telegraphic address: COMEUR Brussels.

APPLICATION FORM

SUMMARY OF THE DOSSIER

●●●●●

APPLICATION FORM : ADMINISTRATIVE DATA

The application form is to be used for an application for a marketing authorisation of a medicinal product for human use submitted to (a) the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products under the centralised procedure or (b) a Member State (as well as Iceland, Lichtenstein and Norway) under either a national or mutual recognition procedure.

Usually a separate application form for each strength and pharmaceutical form is required.
For centralised procedures a combined application form is acceptable (information on each pharmaceutical form and strength should be provided successively, where appropriate).

DECLARATION and SIGNATURE

Product (invented) name:	
Strength(s):	
Pharmaceutical form:	
Active Substance(s):	
Applicant:	
Person authorised for communication*, on behalf of the Applicant :	

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and efficacy of the medicinal product have been supplied in the dossier, as appropriate.
It is hereby confirmed that fees will be paid/have been paid according to the national/Community rules**.
On behalf of the applicant

_____
Signature(s)

_____
NAME*

_____
Function

_____
Place date (yyyy-mm-dd)

* ☐*Note : please attach letter of authorisation for communication/signing on behalf of the applicant in annex 6.4*

** ☐*Note: if fees have been paid, attach proof of payment in Annex 6.1 - see information on fee payments in the Notice to Applicants, Volume 2A, chapter 7.*

Table of contents

Declaration and signature

1. TYPE OF APPLICATION
1.1 This application concerns
1.2 Orphan drug designation
1.3 Referring to Annex II of Regulations (EC) N° 541/95 or 542/95, as amended
1.4 According to Directive 2001/83/EC

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS
2.1 Name(s) and ATC code
2.2 Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes
2.3 Legal status
2.4 Marketing authorisation holder, Contact persons, Company
2.5 Manufacturers
2.6 Qualitative and quantitative composition

3. SCIENTIFIC ADVICE

4. PAEDIATRIC DEVELOPMENT PROGRAMME

5. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

6. APPENDED DOCUMENTS

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

1.1. THIS APPLICATION CONCERNS:

O 1.1.1. A CENTRALISED PROCEDURE (according to Council Regulation (EEC) No 2309/93)

O Part A

O Part B
Date of acceptance by CPMP: ⌊⌊⌊⌊⌋⌊⌊⌋⌊⌊⌋
(yyyy-mm-dd)

● Rapporteur: _____
(Name of CPMP Member)

● Co-rapporteur: _____
(Name of CPMP Member)

O 1.1.2. A MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE (according to Article 28 of Directive 2001/83/EC)

- Reference Member State: .....
- Date of authorisation: (yyyy-mm-dd) ⌊⌊⌊⌊⌋⌊⌊⌋⌊⌊⌋
- Marketing authorisation number: .....
  (a copy of the authorisation should be provided - see section 5.2)
- Procedure number: .....

O **First use**

- Concerned Member State(s) (specify):

AT	BE	DE	DK	EL	ES	FI	FR	IS	IR	IT	LI	LU	NL	NO	PT	SE	UK			

O **Repeat Use 1st Wave** (please also complete section 5.2)

- Concerned Member State(s) (specify):

AT	BE	DE	DK	EL	ES	FI	FR	IS	IR	IT	LI	LU	NL	NO	PT	SE	UK			

- **For subsequent procedures copy the boxes above**

O 1.1.3. A NATIONAL PROCEDURE

- If available, application number: _____

If known, is a subsequent mutual recognition procedure considered ?

O No O Yes

- If yes and if known, specify proposed Concerned Member State(s):

AT	BE	DE	DK	EL	ES	FI	FR	IS	IR	IT	LI	LU	NL	NO	PT	SE	UK			

1.2. HAS ORPHAN DESIGNATION BEEN APPLIED FOR THIS MEDICINAL PRODUCT ?

O No

O Yes

O Pending
Orphan Designation Procedure Number:

O Orphan Designation Granted
Date (yyyy-mm-dd) :
Based on the criterion of "significant benefit": O Yes
O No
Number in the Community Register of Orphan Medicinal Products:
☐ Attach copy of the Designation Decision (Annex 6.18)

O Orphan Designation Refused
Date (yyyy-mm-dd) :

Commission Decision Reference Number:

O Orphan Designation Withdrawn
Date (yyyy-mm-dd) :

Has any medicinal product been designated as an Orphan medicinal product for the condition subject to this application?

O No

O Yes

Please specify the EU Orphan Designation Number(s):

Is this medicinal product, subject of this application, considered as "similar" to an authorised Orphan medicinal product? *(as defined in Art. 3 of Commission Regulation (Ec) No 847/2000)*

O No

O Yes

1.3. IS THIS AN APPLICATION FOR A FUNDAMENTAL CHANGE TO YOUR EXISTING MARKETING AUTHORISATION AS REFERRED TO IN ANNEX II OF REGULATIONS (EC) NO 541/95 OR 542/95, AS AMENDED, OR ANY NATIONAL LEGISLATION, WHERE APPLICABLE ?

O No *(complete section 1.4. only)*

O Yes *(complete sections below and also complete section 1.4.)*

Note:
. the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation
. section 1.3.1 (line extension) or section 1.3.2 (not line extension) should be completed without prejudice to the provisions of Articles 8-(1)-(3), 10.1, 11-(1)-(7) and 21 of Directive 2001/83/EC

• For existing marketing authorisation in the Community / Member State where the application is made:
- Name of the marketing authorisation holder:
- Name, strength, pharmaceutical form of the existing product:
- Marketing authorisation number(s):

• Is the present application a line extension?

O Yes (complete section 1.3.1)

O No (complete section 1.3.2)

1.3.1. **The change to your existing marketing authorisation is considered to be a line extension. Please specify:**

☐ change or addition of a new pharmaceutical form
☐ addition of a new strength / quantitative change to the active substance(s)
☐ addition of a new route of administration
☐ change of pharmacokinetics (including different bioavailability)
☐ addition / change of indication in a different therapeutic area
Note: therapeutic area is defined as the third level of the ATC code
☐ qualitative change in declared active substance not defined as a new active substance
Note: see definition in the Notice to Applicants, vol. 2A, chapter 1.
O replacement by a different salt/ester, complex/derivative (same therapeutic moiety)
O replacement by a different isomer, mixture of isomers, of a mixture by an isolated isomer
O replacement of a biological substance or product of biotechnology
O other change(s), please specify:

1.3.2. **The change to your existing marketing authorisation is not considered to be a line extension . Please specify:**

☐ addition of one or more active substance(s) including antigenic components for vaccines
☐ deletion of one or more active substance(s) including antigenic components for vaccines
☐ qualitative change in declared active substance defined as a new active substance
Note: see definition in the Notice to Applicants, vol. 2A, chapter 1.
O replacement by a different salt/ester, complex/derivative (same therapeutic moiety)
O replacement by a different isomer, mixture of isomers, of a mixture by an isolated isomer
O replacement of a biological substance or product of biotechnology
O other change(s), please specify:

1.4. THIS APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC

Note: . section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
. for further details, consult the Notice to Applicants, volume 2A, chapter 1.

1.4.1. A COMPLETE AND INDEPENDENT APPLICATION / STAND-ALONE APPLICATION,

O **Article 8.3(i) - complete application, (i.e. complete dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)**

O New active substance

Note: constituent of a product not yet authorised by a competent authority or by the Community (for centralised procedure)

O Known active substance

Note: . constituent of a product already authorised by a competent authority or the Community
. same or different marketing authorisation holder
. for line extensions of complete applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data*

O **Article 10.1(a)(ii), - so called "bibliographical application"**

Note: . for further details, consult the Notice to Applicants, vol.2A, chapter 1
. for line extensions of bibliographical applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.2. AN ABRIDGED APPLICATION

O **Article 10.1(a)(i) - so called "informed consent application"**

*Note: . application for a product **essentially similar** to an authorised product where consent has been given by the existing marketing authorisation holder to use their data in support of this application*
. complete administrative and quality data should be provided with consent to pre-clinical and clinical data
. the authorised product and the informed consent application can have the same or different MAH

Authorised product in the Community / Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

☐ Attach letter of consent from the marketing authorisation holder of the authorised product (Annex 6.2)

O **Article 10.1.(a)(iii)**

Please indicate, as appropriate, first or last paragraph

O **first paragraph - so called "generic application"**

*Note: . application for a product **essentially similar** to a so called reference product*
. complete administrative, quality, pre-clinical and clinical data when applicable
. see chapter 1

■ Original Product :

Authorised for not less than 6/10 years in the EEA:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA):

■ Reference medicinal product marketed in the Community/Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

■ Medicinal Product used for bioequivalence study (where applicable)
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Member State of source:

○ last paragraph

Note: . application for a product referring to a so called original product (e.g. different pharmaceutical form, different therapeutic use .....)
. complete administrative and quality data , appropriate preclinical and clinical data refer to Notice to Applicants, vol. 2A, chapter 1, section abridged applications

■ Original product:Authorised for not less than 6/10 years in the EEA:
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA):

■ Reference medicinal product marketed in the Community/Member State where the application is made:
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

■ Medicinal product used in bioequivalence studies, where applicable
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Member State of source:

■ Difference(s) compared to the original product:

☐ different pharmaceutical form
☐ different strength(s) (quantitative change to the active substance(s))
☐ different route of administration
☐ different pharmacokinetics (including different bioavailability)
☐ different therapeutic use
☐ other difference(s)

1.4.3. AN APPLICATION FOR A FIXED COMBINATION

○ **Article 10.1.(b) - new product containing known active substances not used previously in combination, so called fixed combination:**

Note: . complete administrative and comlete quality, pre-clinical and clinical data on the combination only
. for line extensions of fixed combination applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1. Name(s) and ATC code

2.1.1 Proposed (invented) name of the medicinal product in the Community/ Member State/ /Iceland/Lichtenstein/ Norway:

☐ If different (invented) names in different Member States are proposed in a mutual recognition procedure, these should be listed in Annex 6.19

2.1.2 Name of the active substance(s):

Note: only one name should be given in the following order of priority: INN, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name;*
** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC code):

ATC Code: **Group:**

Please indicate if the application for the ATC Code is still pending: ☐

2.2. Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes

2.2.1 Strength and Pharmaceutical form (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

Pharmaceutical form:

Active substance(s) *Strength(s)*

2.2.2 **Route(s) of administration (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)**

2.2.3 **Container, closure and administration device(s),** including description of material from which it is constructed. (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

For each type of pack give:

2.2.3.1 Package size(s):

Note: for mutual recognition procedures, all package sizes authorised in the Reference Member State should be listed

2.2.3.2 Proposed shelf life:

2.2.3.3 Proposed shelf life (after first opening container):

2.2.3.4 Proposed shelf life (after reconstitution or dilution):

2.2.3.5 Proposed storage conditions:

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening:

☐ Attach list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7) (Annex 6.17).

2.3 Legal status

2.3.1 Proposed dispensing/classification

(Classification under Article 1(19) of Directive 2001/83/ EEC)

O subject to medical prescription

O not subject to medical prescription

2.3.2 For products subject to medical prescription:

☐ product on prescription which may be renewed (if applicable)
☐ product on prescription which may **not** be renewed (if applicable)
☐ product on **special** prescription*
☐ product on **restricted** prescription*

(not all the listed options are applicable in each member state. Applicants are invited to indicate which categories they are requesting, however, the Member States reserve the right to apply only those categories provided for in their national legislation)

**Note: for further information, please refer to Directive. 2001/83/EC, Article 71*

2.3.3 Supply for products not subject to medical prescription

O supply through pharmacies only

O supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)

2.3.4 Promotion for products not subject to medical prescription

O promotion to health care professionals only

O promotion to the general public and health care professionals

2.4. Marketing authorisation holder / Contact persons / Company

2.4.1 Proposed marketing authorisation holder/person legally responsible for placing the product on the market in the Community / each MS:

(Company) Name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:
Contact person at this address (for centralised procedure only)
☐Attach proof of establishment of the applicant in the EEA (Annex 6.3)

2.4.2 Person/company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the Community /each MS:

Name:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐ If different to 2.4.1 above,
Attach letter of authorisation (Annex 6.4)

2.4.3 Person/Company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in the Community/each MS:

Name:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐ If different to 2.4.1 above,
Attach letter of authorisation (Annex 6.4)

2.4.4 Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Name:
Company name:
Address:
Country:
24 H Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐Attach C.V. of qualified person (Annex 6.5)

2.4.5 Scientific service of the MAH in the EEA as referred to in Article 98 of Directive 2001/83/EC (for MRP and national applications, the contact person in the country where the application is made)

Name of contact person:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5 Manufacturers

2.5.1 **Authorised manufacturer(s) (or importer) responsible for batch release in the EEA in accordance with Article 40 and Article 51 of Directive 2001/83/EC** (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Commission Decision):

Name of Company:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

- Manufacturing Authorisation number:
- ☐ Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 6.6)
- ☐ Attach justification if more than one manufacturer responsible for batch release is proposed (Annex 6.7)

For Blood Products and Vaccines :
Details of the state laboratory or laboratory designated for that purpose (OMCL) where the official batch release takes place (in accordance with articles 111(1), 113, 114(1)-(2) and 115 of Directive 2001/83/EC)

Name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5.1.1 **Contact person in the EEA for product defects and recalls, as defined in Article 79 of Directive 2001/83/EC:** ***(for centralised procedures only)***

Name:
Address:
Country:
24H contact telephone number:
Telefax:
E-Mail:

2.5.1.2 **Batch control/Testing arrangements**
Site(s) in EEA or in countries with MRA/PECA in operation,where batch control/testing takes place (if different from 2.5.1):

Name of the Company:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5.2 **Manufacturer(s) of the medicinal product and site(s) of manufacture:** (Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product)

Name:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Brief description of functions performed by manufacturer of dosage form/assembler, etc.:

☐Attach flow-chart indicating the sequence of the different sites involved in the manufacturing process (Annex 6.8)

• If the manufacturing site is in the EEA,

- Manufacturing authorisation number (under Article 40 of Directive 2001/83/EC):

☐ Attach manufacturing authorisations required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (Annex 6.6)

- Name of qualified person: (if not mentioned in manufacturing authorisation)

• If the manufacturing site is outside the EEA,

- ☐ Where MRA/PECA is in operation, attach equivalent of manufacturing authorisation (Annex 6.6)

- Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an authority of countries where MRA/PECA is in operation

O no O yes

☐If yes, please provide in Annex 6.9 for each site a statement from the competent authority which carried out the inspection, including:

- last GMP inspection date
- name of competent authority which carried out the inspection
- type of inspection (pre/post-authorisation/special/re-inspection)
- category of products and activities inspected
- outcome: GMP compliant: O no O yes

2.5.3 **Manufacturer(s) of the active substance(s):**

Note: only the final manufacturer(s) to be mentioned (not broker not supplier)

Substance:
Name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

• Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s):

O no O yes

If yes,
- substance:
- name of the manufacturer:
- reference number:
- date of last update (*yyyy-mm-dd*):
☐ Provide copy in Annex 6.10

• Is a European Drug Master File to be used for the active substance(s) reference/original?

O no O yes

If yes,
- substance:
- name of the manufacturer:
- reference number for EMEA / competent authority:
- date of submission (*yyyy-mm-dd*):
- date of last update (*yyyy-mm-dd*):
- ☐ attach letter of access for Community/Member State authorities where the application is made (see "European DMF procedure for active ingredients) (Annex 6.10)
- ☐ attach copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC (Annex 6.11)

Where an active ingredient manufacturer has been inspected by an EEA Country:

☐ *The following information should be provided in Annex 6.9 for each site*
- *last inspection date by an EEA country (yyyy-mm-dd)*
- *name of competent authority which carried out the inspection*
- *type of inspection (pre/post-authorisation/special/re-inspection)*
- *categories of ingredient and activities inspected*
- *outcome:* O *positive* O *negative*

2.5.4 **Contract companies used for bioavailability or bioequivalence or used for the validation of blood product manufacturing processes.**

For each contract company, state where analytical tests are performed and where clinical data are collected and give:

Name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
Email:
Duty performed according to contract:

2.6 Qualitative and quantitative composition

2.6.1 Qualitative and Quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s):

A note should be given as to which quantity the composition refers (e.g. 1 capsule)

List the active substance(s) separately from the excipient(s):

Name of active substance(s)*	Quantity Unit	Reference/Monograph standard
1.		
2.		
3.		
etc.		

Name of excipient(s)*	Quantity Unit	Reference/Monograph standard
1.		
2.		
3.		
etc.		

Note: ** only one name for each substance should be given in the following order of priority: INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name*

*** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

Details of any overages should not be included in the formulation columns but stated below:

- active substance(s):
- excipient(s):

2.6.2 **List of materials of animal and/or human origin contained or used in the manufacturing process of the medicinal product?**

NONE ☐

Name	Function* AS	EX	R	Animal origin susceptible to TSE**	Other animal origin	Human origin	Certificate of suitability for TSE (state number)
1.	O	O	O	O	O	O	O ☐
2.	O	O	O	O	O	O	O ☐
3.	O	O	O	O	O	O	O ☐
4.	O	O	O	O	O	O	O ☐
etc.							

* AS= active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/exipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)

** as defined in section 2 (scope) of the CPMP Note for Guidance

☐ If a Ph. Eur. Certificate of Suitability for TSE is available according to Resolution AP/CSP (99)4 of the Council of Europe attach it in Annex 6.12

2.6.3 **Does the medicinal product contain or consist of Genetically Modified Organisms (GMOs) within the meaning of Article 2 (2) of Council Directive 90/220/EEC ?**

O No O Yes

If yes, does the product comply with Council Directive 90/220/EEC ? EC to providethe correct reference in the directive 2001/83/EC

O No O Yes

☐ *Attach a copy of any written consent(s) of the competent authorities to the deliberate release into the environment of the GMOs for research and development purposes where provided for by Part B of the above-mentioned Directive (Annex 6.13)*

3. SCIENTIFIC ADVICE

3.1. Was there formal scientific advice given by the CPMP for this medicinal product ?

O No O Yes

If yes,

Date (*yyyy-mm-dd*):
Reference of the scientific letter:
☐ Attach copy of the scientific letter (Annex 6.14)

3.2. Was there scientific recommendation(s) given by Member State(s) for this medicinal product?

O No O Yes

If yes,

Member State(s): Date(s) (*yyyy-mm-dd*):

4. PAEDIATRIC DEVELOPMENT PROGRAMME

4.1. Is there a paediatric development programme for this medicinal product ?

O No

O Yes

Please indicate the relevant section(s) in the dossier if included:

5 OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

5.1 FOR NATIONAL APPLICATIONS ONLY, PLEASE COMPLETE THE FOLLOWING IN ACCORDANCE WITH ART. 8(j)-(L) OF DIRECTIVE 2001/83/EC:

5.1.1 Is there another Member State(s) where an application for the same* product is pending?

O yes O no

If yes, section 5.2. must be completed

5.1.2 Is there another Member State(s) where an authorisation is granted for the same* product?

O yes O no

If yes, section 5.2 must be completed and copy of authorisation provided

Are there any differences which have therapeutic implications between this application and the applications/authorisations for the same product in other Member States (for national applications, Art. 17 or 18 of Directive 2001/83/EC may apply).

O yes O no

If yes, please elaborate:

5.1.3 Is there another Member State(s) where an authorisation was refused/ suspended/ revoked by competent authorities for the same* product?

O yes O no

If yes, section 5.2 must be completed

**Note: "same product" means from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.)*

5.2. Marketing authorisation applications for the same product in the EEA (i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.) *Note: refer to Commission Communication 98/C229/03*

☐ Authorised
country:
date of authorisation (*yyyy-mm-dd*):
invented name:
authorisation number:

☐ Attach marketing authorisation (Annex 6.15)

☐ Pending
country:
date of submission (*yyyy-mm-dd*):

☐ Refused
country:
date of refusal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
invented name:
reason for withdrawal:

☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:

☐ Suspended/revoked (by competent authority)
country:
date of suspension/revocation (*yyyy-mm-dd*):
reason for suspension/revocation:
invented name:

5.3 For multiple applications of the same medicinal product:

Multiple application for:
Name of the other product(s):
Date of application(s) (*yyyy-mm-dd*):
Applicant(s):

☐ Attach copy of correspondence with the European Commission, for centralised procedures only (Annex 6.16)

3.4. Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA (i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.) *Note: refer to Commission Communication 98/C229/03*

☐ Authorised
country:
date of authorisation (*yyyy-mm-dd*):
invented name:

☐ Pending
country:
date of submission (*yyyy-mm-dd*):

☐ Refused
country:
date of refusal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
country:
date of withdrawal:
invented name:
reason for withdrawal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:

☐ Suspended/revoked (by competent authority)
country:
date of suspension/revocation (*yyyy-mm-dd*):
reason for suspension/revocation:
trade name:

6. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

☐ 6.1 Proof of payment

☐ 6.2 Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised medicinal product.

☐ 6.3 Proof of establishment of the applicant in the EEA.

☐ 6.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH

☐ 6.5 Curriculum Vitae of the Qualified Person for Pharmacovigilance

☐ 6.6 Manufacturing Authorisation required under article 40 of Directive 2001/83/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA/PECA is in operation)

☐ 6.7 Justification for more than one manufacturer responsible for batch release in the EEA

☐ 6.8 Flow-chart indicating the different sites involved in the manufacturing process of the medicinal product (including sites involved in sampling and testing for batch release of products manufactured in third countries)

☐ 6.9 Statement from the competent authority which carried out the inspection of the manufacturing site(s)

☐ 6.10 Letter(s) of access to Drug Master File(s) or copy of Ph. Eur. Certificate(s) of suitability

☐ 6.11 Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC.

☐ 6.12 Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE

☐ 6.13 Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.

☐ 6.14 Scientific Advice given by CPMP

☐ 6.15 Copy of Marketing Authorization(s) required under Directive 2001/83/EC Article 8(j)-(L) in the EEA- and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages whichgive the marketing authorization number, the date of authoriation and the page which has been signed by the authorizing competent authority will suffice).

☐ 6.16 Correspondence with European Commission regarding multiple applications.

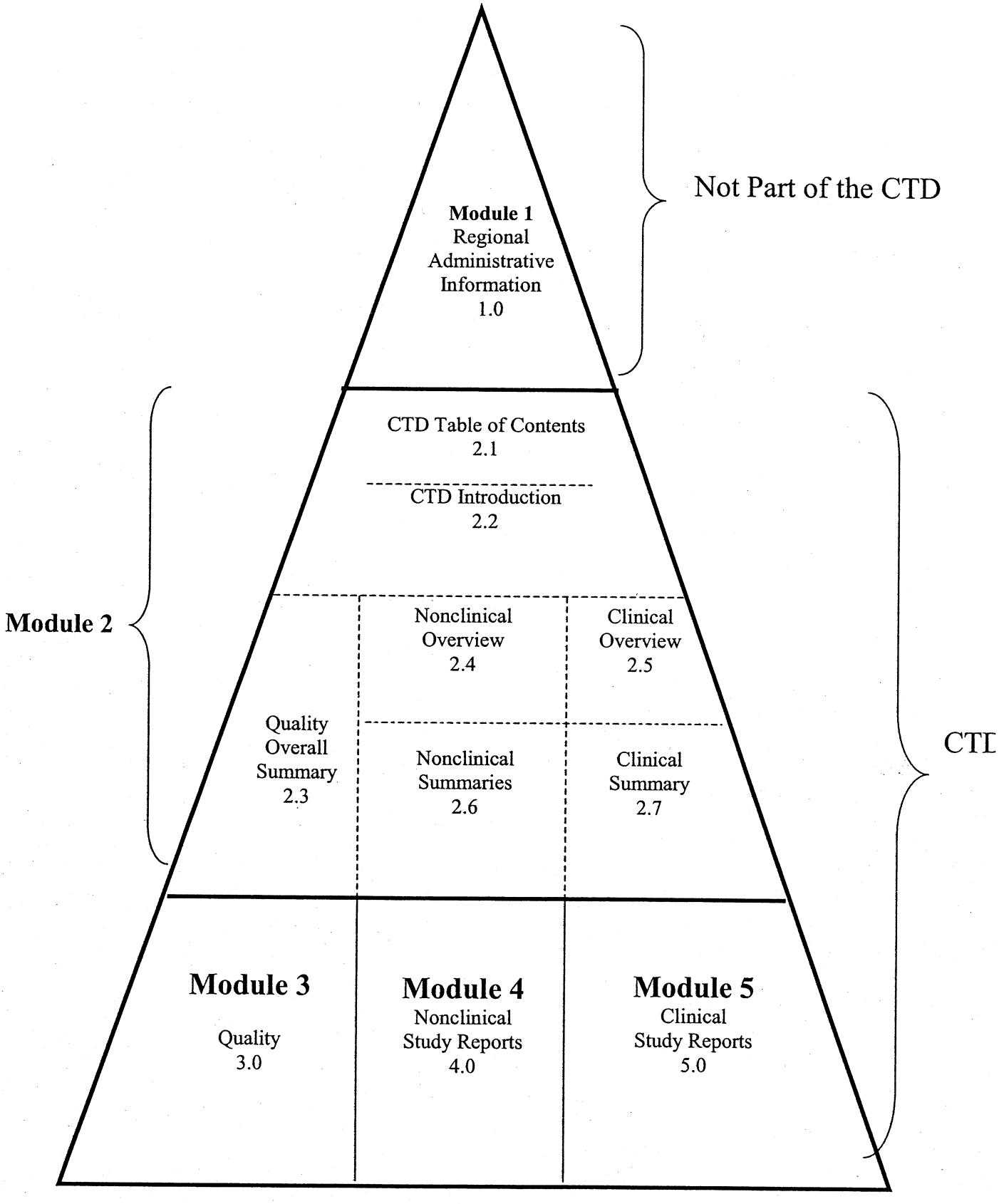
☐ 6.17 List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7)

☐ 6.18 Copy of the Orphan Designation Decision.

☐ 6.19 List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states

Annexe 12 : Organisation du CTD

Diagrammatic Representation of the Organization of the CTD Common Technical Document



Annexe 13 : Avis aux demandeurs d'AMM des médicaments çà usage humain

AVIS AUX DEMANDEURS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN

Le présent avis modifie l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain publié au Journal Officiel du 13 janvier 1991 (fascicule spécial n°91/4 du bulletin Officiel) et précise les modalités pratiques de dépôt des dossiers de demande d'A.M.M. en France.

Un format standard pour la présentation du dossier d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) a été accepté par les Etats Membres de l'Union Européenne aussi bien pour les demandes évaluées les procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle et procédure centralisée) que pour les demandes nationales.

Avant la soumission, il est conseillé aux demandeurs d' A.M.M. de médicaments à usage humain de se référer désormais aux textes publiés par la Commission des communautés européennes dans le cadre de la *« Réglementation des médicaments dans la communauté européenne, volumes II.A et IIB – Avis aux demandeurs d' A.M.M. de médicaments à usage humain dans les Etats membres de la Communauté Européenne »*, édition revue et complétée en décembre 1998. Ces documents édités par la Commission européenne sont disponibles aux adresses suivantes :

- Office for Official Publications of the European Communities
  L.2985
- Journal Officiel
  Service des publications des communautés européennes
  26, rue Desaix
  F-75727 Paris Cedex 15

Les dernières mises à jour sont régulièrement publiées sur le site de la DG entreprise de la Commission européenne : http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm

1 – NOMBRE D'EXEMPLAIRES DU DOSSIER

1.1 - NOUVELLE DEMANDE

Le demandeur est tenu de fournir plusieurs exemplaires du dossier d'A.M.M. destinés à l'instruction de la demande et à l'archivage. Le nombre et la constitution des exemplaires à fournir sont précisés dans le tableau 1 selon le type de procédure.

• **L'exemplaire A** constitue le dossier d'archivage et doit autant que possible être présenté en volumes reliés et sous chemises oranges.

• **L'exemplaire B** est le dossier qui sert à l'instruction de la demande ; d'éventuels exemplaires supplémentaires de la partie I (format européen) ou des modules 1 et 2 (format CTD) peuvent être nécessaires (cf tableau ci-dessous). Les CD-Roms sont acceptés.

• **L'exemplaire C** est le dossier destiné à la Direction des Laboratoires et des contrôles. Il est composé des parties I et II (format européen) ou des modules 1 et 2 et 3 (format CTD) du dossier.

Cas particuliers pour les procédure nationales ou de reconnaissance mutuelle

- Lorsque le demandeur dépose des demandes simultanées qui concernent plusieurs spécialités contenant le(s) même(s) principe(s) actif(s), présenté(s) sous des dosages différents, il est possible de simplifier la constitution du dossier en :
  - ne soumettant les parties communes à ces dossiers que dans un seul dossier et
  - en faisant figurer un renvoi à ce dossier dans les autres demandes. Tous les dosages doivent être mentionnés sur la page de couverture des volumes communs.
- Lorsque le demandeur dépose des demandes simultanées qui concernent plusieurs spécialités identiques et avec un même positionnement réglementaire, il est possible de simplifier la constitution du dossier en :
  - ne soumettant qu'un seul dossier conformément au tableau ci-dessous (+ 10 exemplaires de la partie I et 1 exemplaire de la partie II relatifs à chacune des autres demandes simultanées) et
  - en faisant référence dans la lettre de demande et la partie I des autres dossiers, à la documentation versée pour le premier dossier.

1.2 - DEMANDE DE MODIFICATION, RENOUVELLEMENT QUINQUENNAL....

Pour tout dossier de demande de modification, de renouvellement ou tout document complémentaire soumis en cours de procédure avant ou après AMM, le demandeur est tenu de fournir le nombre d'exemplaires mentionné dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 1 : Nombre d'exemplaires du dossier en fonction du type de procédure et du type de dossier

Procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle					Procédure centralisée			
NOUVELLES DEMANDES PARTIES DU DOSSIER	**Exemplaire A**	**2 Exemplaires B1 + B2**	**Exemplaire C**	**Exemplaires B supplémentaire(s)**	**Exemplaire A**	**Exemplaire B**	**Exemplaire C**	**Exemplaires B supplémentaire(s)**
Partie I (format européen) ou Modules 1 + 2 (format CTD)	Oui	Oui	Oui	- 50 exemplaires pour un dossier complet (nouveau principe actif, nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique, nouvelle association...) - 20 exemplaires pour un dossier abrégé	Oui	Oui	Oui si France (co-) rapporteur	- 3 exemplaires si France (co-) rapporteur - 2 exemplaires si France destinataire
Partie II (format européen) ou Module 3 (format CTD)	Oui	Oui	Oui	- médicaments biologiques et plantes : 2 exemplaires supplémentaires - médicaments homéopathiques : 1 exemplaire supplémentaire par nature de souche	Oui	Oui si France (co-) rapporteur	Oui si France (co-) rapporteur	Non
Partie III (format européen) ou Module 4 (format CTD)	Oui	Oui	Non	- 1 exemplaire supplémentaire dans le cas d'une nouvelle molécule - Le demandeur doit être en mesure de fournir exceptionnellement des exemplaires supplémentaires si besoin pour l'instruction du dossier.	Oui	Oui si France (co-) rapporteur	Non	Non
Partie IV (format européen) ou Module 5 (format CTD)	Oui	Oui	Non		Oui	Oui si France (co-) rapporteur	Non	Non
DEMANDES SIMULTANEES (spécialités identiques avec même positionnement reglementaire)	- Pour la première demande, se reporter aux lignes ci-dessus. - Pour les autres demandes simultanées, fournir 10 exemplaires de la partie I et 1 exemplaire de la partie II (exemplaire A) en faisant référence dans la lettre de demande et la partie I à la documentation versée pour la première demande. NB : ces demandes sont parfois dénommées " duplicate applications ", « AMM bis », "doublet submissions "...				Non applicable			

Procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle		Procédure centralisée
DOCUMENTS DE REPONSE	4 exemplaires (médicaments homéopathiques : 5 exemplaires)	France (co-) rapporteur : 3 exemplaires France destinataire : 2 exemplaires
VARIATIONS (TYPE I OU II)	3 exemplaires (A + B1 + B2) + 1 exemplaire C pour toutes les variations touchant la documentation pharmaceutique + 2 exemplaires de la lettre de demande et du formulaire de demande + exemplaires supplémentaires si besoin pour l'instruction du dossier (extensions d'indications, produits biologiques par exemple) que le demandeur doit être en mesure de fournir exceptionnellement.	France (co-) rapporteur : 3 exemplaires France destinataire : 2 exemplaires
MESURES DE SUIVI, OBLIGATIONS SPECIFIQUES ET REEVALUATION ANNUELLE	Non applicable	France (co-) rapporteur : 3 exemplaires France destinataire : 2 exemplaires
RAPPORTS PERIODIQUES DE PHARMACOVIGILANCE	3 exemplaires	France (co-) rapporteur : 3 exemplaires France destinataire : 2 exemplaires
RENOUVELLEMENTS QUINQUENNAUX	- Reconnaissance mutuelle : 4 exemplaires + 1 exemplaire supplémentaire si besoin que le demandeur doit être en mesure de fournir - National : 2 exemplaires	France (co-) rapporteur : 3 exemplaires France destinataire : 2 exemplaires

2 – COURRIER ET ADRESSE D'ENVOI

Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'une nouvelle demande ou d'un autre type de dossier après AMM (modifications, renouvellement...), le formulaire joint en Annexe 1 devra être dûment complété et annexé à tout courrier d'envoi, afin de faciliter le traitement administratif du dossier au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

2.1 – Dossiers de nouvelles demandes (exemplaires A et B) et tout autre type de dossier après AMM (modifications, renouvellement...)

Les dossiers de nouvelles demandes (exemplaires A et B) ainsi que tous les autres types de dossier déposés après AMM (demande de modifications, renouvellement...) doivent être envoyés à l'adresse suivante :

AFSSAPS
DEMEB / Unité AMM Logistique
143 – 147, Boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex

Dans le cas d'un dépôt, s'adresser :
- au rez-de-chaussée à l'Unité AMM Logistique
- situé à l'arrière du bâtiment principal
- de 9 h à 11h30 et de 14h à 16h3O du lundi au vendredi.

Avant toute livraison volumineuse, prévenir le service Réception de l'Unité AMM Logistique au moins 8 jours avant au 00 33 (1) 55 87 33 11

2.2 – Dossiers de nouvelles demandes (exemplaire C)

L'exemplaire C des dossiers doit être envoyé à l'une des adresses suivantes :

Médicament de type protéique (y compris ceux issus des biotechnologies, d'un allergène, d'un produit stable dérivé du sang)	AFSSAPS Direction des Laboratoires et de Contrôles 143 – 147, Boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS Cedex
Médicament d'origine chimique ou à base de plantes ou médicaments homéopathiques	AFSSAPS Direction des Laboratoires et des Contrôles Unité Logistique 635, rue de la Garenne 34740 VENDARGUES
Vaccin ou médicament immunologique	AFSSAPS Direction des Laboratoires et des Contrôles Unité de contrôle des médicaments immunologiques 321, avenue Jean-Jaurès 69700 LYON

3 – REDEVANCES (sauf pour procédures centralisées)

- Toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit être accompagnée du versement d'un droit conformément à l'article L.5121-16 du code de la santé publique. Le montant des redevances relatives aux AMM est défini par le décret 96-653 du 16 juillet 1996 modifié par le décret n°2001-1203 du 17 décembre 2001.

- **Paiement par chèque :**
  - Etabli à l'ordre de l'Agent comptable de l'AFSSAPS, le chèque est adressé à la Direction de l'Evaluation des Médicaments et Produits Biologiques accompagné du bordereau de transmission au moment du dépôt du dossier
  - Le montant du(des) chèque(s) et le bordereau de transmission doivent correspondre à la base légale de la demande (cf partie IA du dossier), au nombre de dosage, formes pharmaceutiques...

- **Paiement par virement bancaire :**
  - Il convient de préciser sur le bordereau de virement le nom du laboratoire et du produit, le type de dépôt (nouvelle demande, variation...) éventuellement le numéro NL lorsqu'il est connu.
  - Veiller à faire figurer le bordereau de transmission référencé dans le dossier lors du dépôt.

L'Agence comptable retourne la copie du bordereau de transmission estampillée pour preuve de l'enregistrement du paiement aux laboratoires qui joignent une enveloppe timbrée.

Si un remboursement de redevances est nécessaire, une demande écrite devra être adressée à la DEMEB / Unité AMM logistique en précisant et/ou fournissant tous les éléments : numéro de NL, nom de spécialité, date de dépôt, montant de la redevance versée et références du versement (chèque, virement...), accompagnée d'un relevé d'identité bancaire pour le virement.
En aucun cas, un report de redevances d'un dossier sur l'autre ou un avoir ne pourront être acceptés.

4 – Présentation du dossier sur support papier

- Les différents documents constituant l'exemplaire papier du dossier sont placés dans des chemises cartonnées de couleur orange qui ne doivent pas avoir une épaisseur supérieure à 7 cm.

- La table des matières est placée en tête du dossier.

- Lorsque ce dossier est placé dans plusieurs chemises oranges, chacune d'elles est datée et numérotée sur le recto et comporte le sommaire de son contenu collé sur le rabat intérieur de la chemise orange.

- Chaque partie doit être placée dans une chemise distincte.

- Si le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché comporte plus de 10 cartons, le demandeur avise l'Unité AMM logistique de la date prévue du dépôt au moins 1 semaine à l'avance. Pour les gros volumes, numéroter les cartons et joindre un état détaillé des dits cartons.

5 – Recevabilité de la demande

Après le dépôt du dossier à l'Afssaps, débute une phase de recevabilité au cours de laquelle le demandeur peut être sollicité pour compléter d'éventuelles pièces manquantes. En l'absence de réponse dans les délais impartis mentionnés dans le courrier adressé par l'Afssaps, la demande est jugée non recevable.

FORMULAIRE dûment complété
à joindre à toute soumission de dossier
dans le cadre de l'AMM

NOM DU PRODUIT :

NOM DU LABORATOIRE :

Personne à contacter :

TYPE DE PROCEDURE *(cocher la case correspondante)*	**Numéro de procédure** *(si besoin)*	***Numéro(s) NL** (ou EH)* (si connu)
☐ Centralisée ☐ Reconnaissance mutuelle (RM) ☐ Nationale en vue d'une future RM ☐ Nationale		

TYPE DE DOSSIER
(cocher la case correspondante)

☐ Nouvelle demande	☐ Renouvellement quinquennal
☐ Modification thérapeutique de type I	☐ Renouvellement biennal
☐ Modification thérapeutique de type II	☐ Obligation spécifique – réévaluation annuelle
☐ Modification pharmaceutique de type I	☐ Mesure de suivi
☐ Modification pharmaceutique de type II	☐ Rapports de pharmacovigilance
☐ Transfert d' AMM	☐ Recours gracieux
☐ Changement de raison sociale – d'adresse du titulaire	☐ Enregistrement Homéopathie
☐ Changement d'exploitant	☐ Autres (préciser) : .
☐ DMF (Drug Master File)	

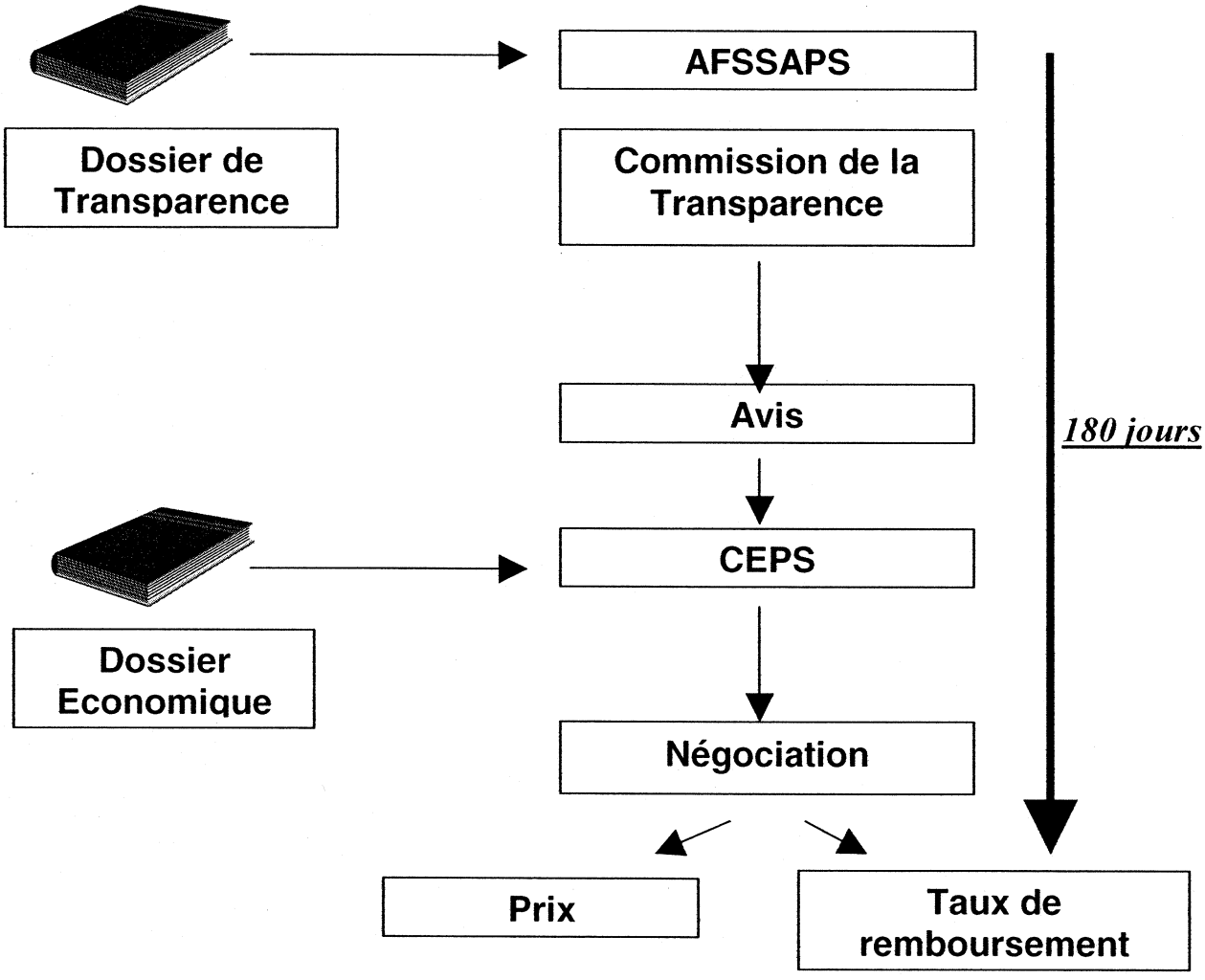
☐ **Complément de dossier dans le cadre d'une procédure mentionnée ci-dessus** Préciser : . ☐ **Dossier de réponse à une procédure contradictoire dans le cadre d'une procédure mentionnée ci-dessus** Préciser : . ☐ **Dossier demandé par la personne en charge du dossier à l'Afssaps**	***Nom de la personne en charge du dossier à l'Afssaps*** (si connu)

TYPE DE PRODUIT *(cocher la case correspondante)*	**REDEVANCES** *(cocher la case correspondante)*
☐ Chimique ☐ Biologique ☐ Générique ☐ Radio-pharmaceutique ☐ Homéopathique ☐ Plantes – Phytothérapie ☐ Automédication ☐ Autres *(préciser) :*	☐ Chèque ☐ Virement bancaire (préciser le nom de la banque et la date du virement) : ***En cas de paiement des redevances par virement bancaire, inscrire sur le bordereau de virement, au minimum un des numéros NL*** (si connu) ***ou à défaut le nom du produit.***

Dossier à adresser à l'AFSSAPS –DEMEB – Unité AMM Logistique
143/147 Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex FRANCE

Annexe 14 : Procédure de demande de prix et de remboursement

Annexe 14 : Procédure de demande de prix et de remboursement



Annexe 15 : Pièces requises pour une demande de renouvellement d'inscription ou de réinscription sur la liste des médicaments remboursables

Annexe 15 : Pièces requises pour une demande d'inscription ou de réinscription sur la liste des médicaments remboursables

« Nom de spécialité, dosage, forme galénique »

Dépôt à l'AFSSAPS

Une lettre adressée à la DEMEIS, accompagnée du dossier de demande de réinscription comportant les éléments suivants :

- **3** copies de la **lettre** de demande au Ministre
- **35** exemplaires du **Dossier Transparence** :
  - ➢FRT : Fiche renseignements pour la commission de la Transparence
  - ➢Dossier technique
  - ➢Modifications des conditions d'inscription s'il s'agit d'un renouvellement
  - ➢Liste des références bibliographiques
  - ➢AMM :
    - ocopie de l'AMM actualisée
    - ocopie de l'AMM initiale
    - ocopie de toutes les modifications d'AMM survenues depuis 5 ans
    - ocopie du dernier renouvellement quinquennal
  - ➢Copie de tous les avis successifs de la commission de la Transparence depuis la première inscription

- **5** exemplaires des références bibliographiques appuyant les données épidémiologiques figurant dans le dossier : **Dossier bibliographique**
- Le **chèque de redevance** accompagné de son bordereau de transmission

Dépôt au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)

Une lettre adressée à la secrétaire du CEPS, accompagnée de :

- La **lettre** de demande adressée au Ministre de la Santé de la Famille et des Personnes Handicapées
- **10** exemplaires du **Dossier de Transparence**
- **10** exemplaires du **Dossier Economique**
  - oFiche de renseignements économiques
  - oNote d'intérêt économique
  - oCopie des arrêtés d'inscription et de modifications des conditions d'inscription parus au Journal Officiel
- Copies d'AMM et rectificatifs
- **5** exemplaires du **Dossier bibliographique**.

Chaque exemplaire est présenté dans une chemise cartonnée verte pour les inscriptions, bleue pour les réinscriptions, jaunes pour les modifications des conditions d'inscription portant une étiquette (cf modèle dans les textes relatifs à la sécurité sociale partie IV « inscription des médicaments remboursables »).

Annexe 16 : Pièces nécessaires au dépôt de dossier de publicité à destination des professionnels

Annexe 16 : Pièces nécessaires au dépôt d'un dossier de publicité à destination des professionnels de santé

(Article L.551-1er alinéa du Code de la Santé Publique)

Désignation des pièces	DOSSIER n°1 (chemise jaune cartonnée)	DOSSIER n°2 (sous-chemise jaune)
Lettre de dépôt	1 original	1 photocopie
Bordereau de transmission de la redevance	1	
Un chèque de 460 euros à l'ordre de l'agent comptable de l'Afssaps	1	
Enveloppe timbrée à l'adresse du signataire de la lettre de dépôt	1	
Exemplaire original de la publicité	1	1
Photocopie en noir et blanc de la publicité	3	
Photocopie des annexes I, II et III de l'AMM	1	1
Photocopie de l'avis le plus récent de la Commission de la Transparence et de l'ensemble des avis	1	1
Références bibliographiques (complètes pour les ADV, supplémentaires pour les autres supports publicitaires)	1	1

Annexe 17 : Pièces nécessaires à la demande de visa de publicité à destination du grand public

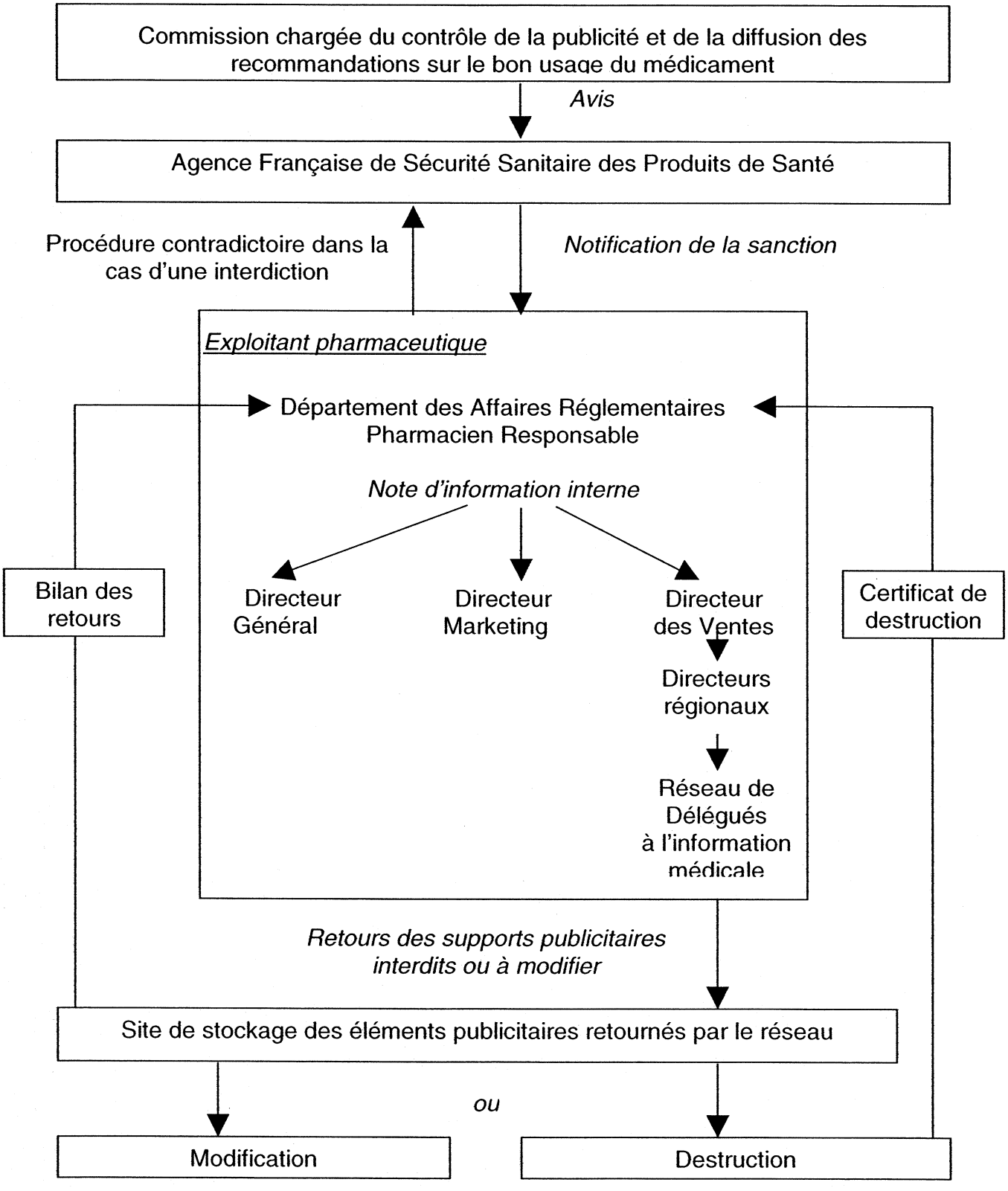
Annexe 17 : Pièces nécessaires à la demande de visa de publicité à destination du grand public

(Article L.551-1er alinéa du Code de la Santé Publique)

	DOSSIER n°1 (chemise rose cartonnée)	DOSSIER n°2 (sous-chemise rose)
Lettre de dépôt	1 original	1 photocopie
Bordereau de transmission de la redevance	1	
Un chèque de 450 euros à l'ordre de l'agent comptable de l'Afssaps	1	
Enveloppe timbrée à l'adresse du signataire de la lettre de dépôt	1	
Maquette couleur illustrée du projet de publicité	1	
Photocopie non agraphée en noir et blanc du projet de publicité	4	1
Photocopie des annexes I, II et IIIA et IIIB de l'AMM	1	1
Photocopie de l'Annexe II de l'AMM	1	
Références bibliographiques	1	

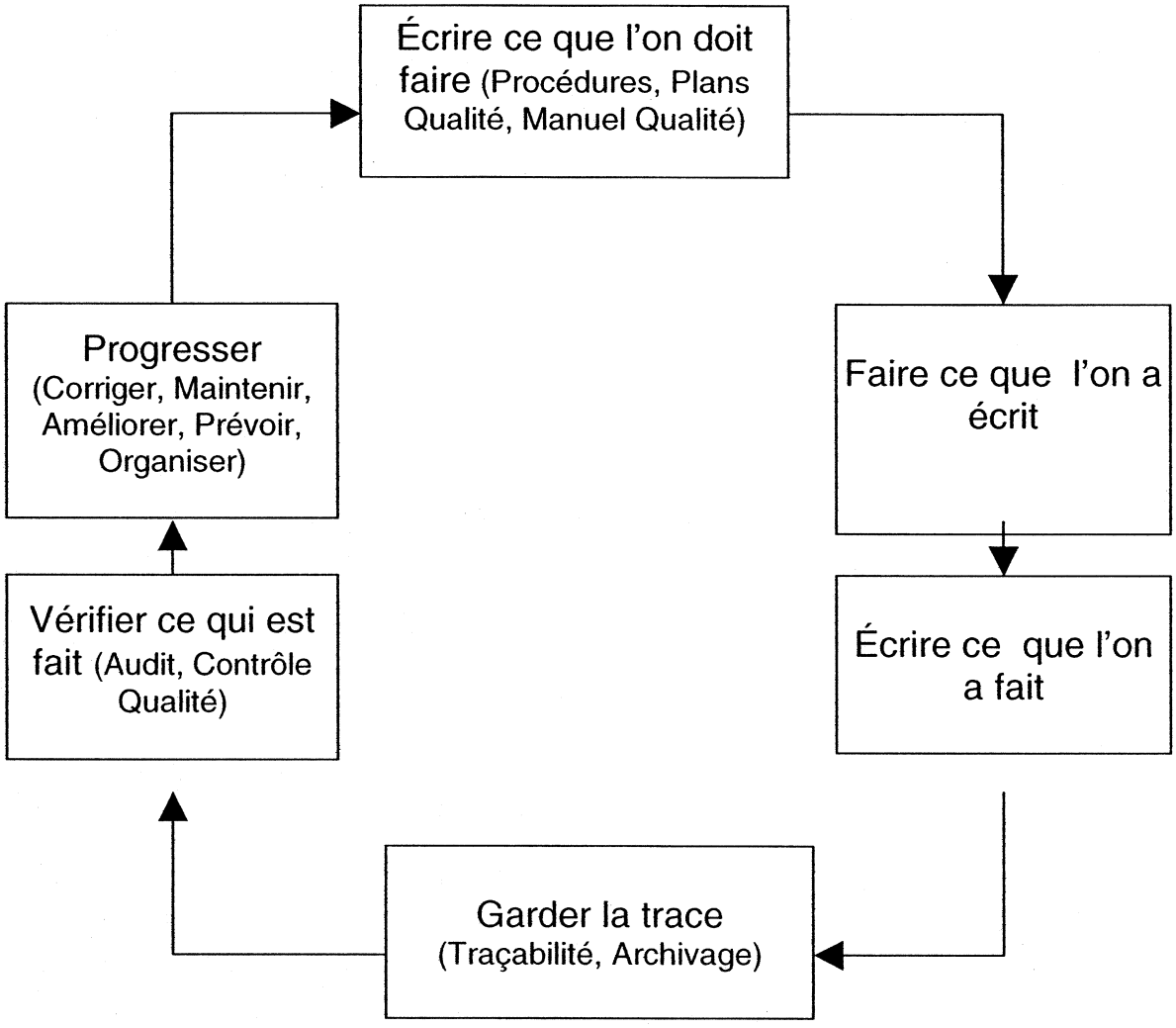
Annexe 18 : Circulation de l'information en interne en cas d'interdiction de publicité ou de mise en demeure de modifier une publicité

Annexe 18 : Exemple de circulation de l'information en interne en cas d'interdiction de publicité ou de mise en demeure de modifier une publicité



Annexe 19 : Les règles de l'assurance qualité

Annexe 19 : Les règles de l'assurance qualité



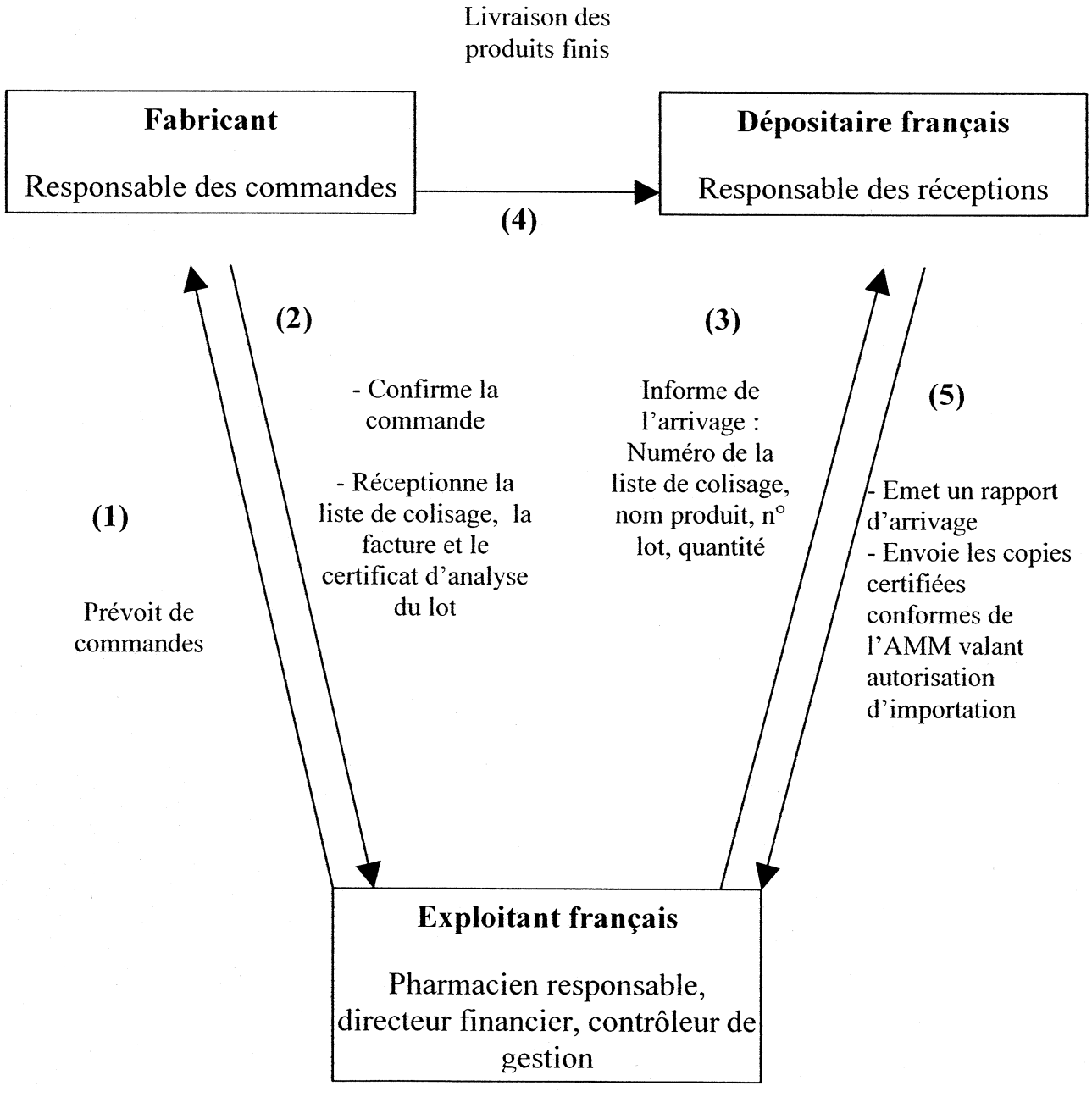
Annexe 20 : Tableau d'état des lieux des archives de documents publicitaires

Annexe 20 : Tableau d'état des lieux des archives de documents publicitaires

	Aide de visite	Foliocube	Fiche posologique	Annonce presse
Document publicitaire				
Numéro de Référence				
Historique de la validation				
Un exemplaire du document promotionnel définitif				
La lettre de dépôt à l'Afssaps				
Liste des études utilisées				
Références bibliographiques numérotées				
Formulaire d'approbation signé et imprimé sur une feuille de couleur				
Bon à graver signé				
Bon à tirer signé				
Formulaire de diffusion signé				
Dépôt du dossier publicitaire dans les 8 jours suivants sa diffusion				
Autres commentaires				
Date de la dernière diffusion permettant d'assurer un archivage pendant 3 ans				
Demande de destruction des anciens documents promotionnels si changement de RCP ou de stratégie publicitaire				
Nouveau formulaire de diffusion signé si réimpression nécessaire avant la date de validité				

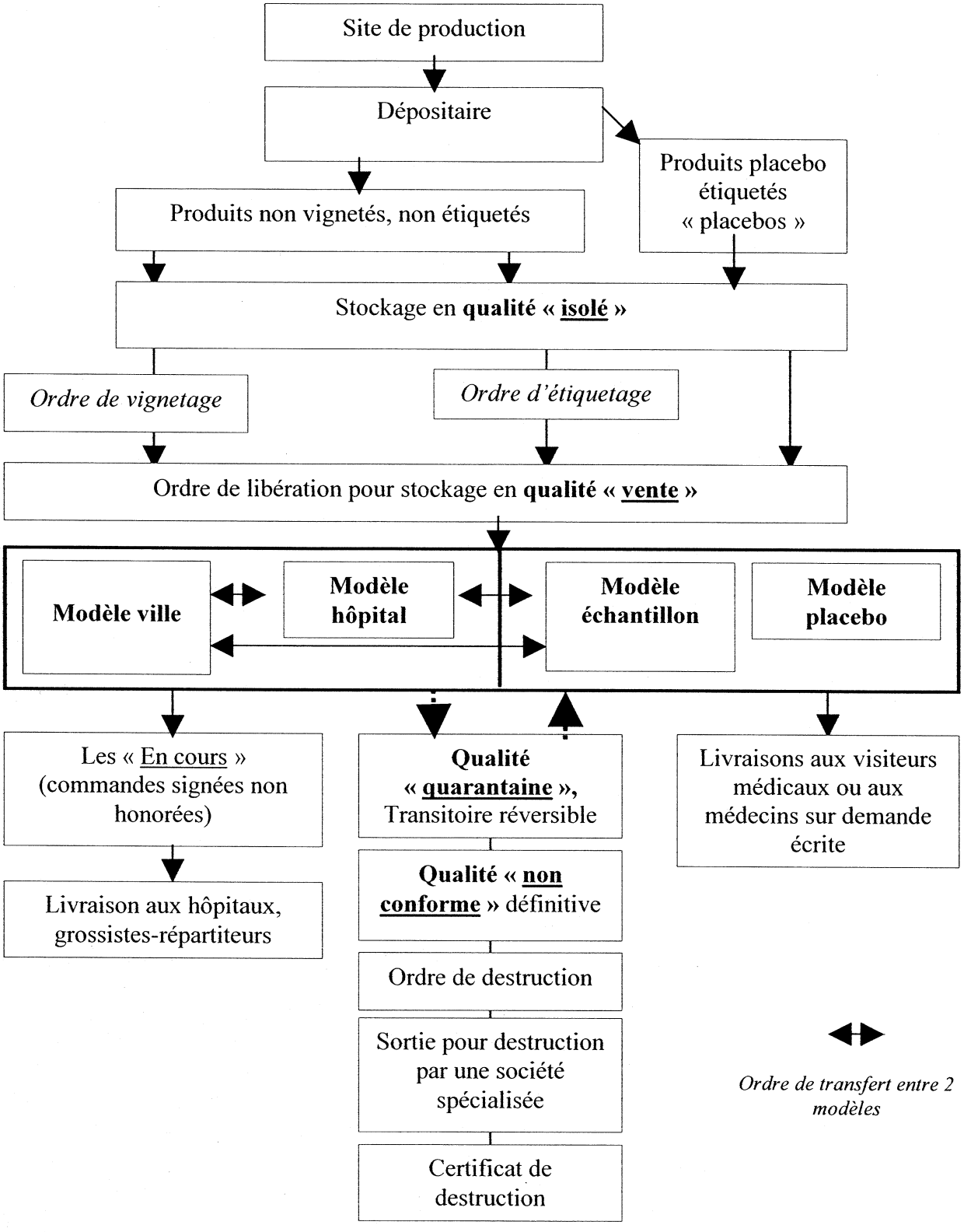
Annexe 21 : Procédure d'arrivage des produits chez le dépositaire

Annexe 21 : Procédure d'arrivage des produits chez le dépositaire



Annexe 22 : Circuit de stockage et de distribution des produits finis

Annexe 22 : Circuit de stockage et distribution des produits finis



Annexe 23 : Caractéristiques de la vignette

Annexe 23 : Caractéristiques de la vignette

La vignette doit être apposée sur le conditionnement extérieur des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Elle doit avoir la forme d'un rectangle dont les dimensions sont comprises entre 2 x 1,2 cm et 5,5 x 3,5 cm.

Les mentions légales obligatoires de la vignette :

L'impression, réalisée en noir, doit répondre à certaines prescriptions et doit comporter les mentions suivantes :

- dans la partie supérieure de la vignette : un code à barres centré horizontalement,
- le code est traduit en chiffres dans la légende placée immédiatement en dessous,
- dans la partie inférieure de la vignette : la dénomination sous laquelle le médicament figure sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, y compris les précisions utiles sur la forme et le modèle,
- la mention « Vignette » ou « Vign. » en bas à gauche de la vignette :
  - précédée d'un astérisque pour les vignettes apposées sur le plus petit modèle de conditionnement commercialisé d'une spécialité ou sur une spécialité contenant un modèle unique de conditionnement commercialisé,
  - suivie d'un rectangle barré dans ses diagonales pour les spécialités pharmaceutiques remboursées à 100 % aux assurés sociaux.
- le prix de vente au public : exprimé en cents d'euros, précédé de la mention « eur. ». S'agissant des spécialités figurant dans un groupe générique :
  - Spécialités dont le prix de vente au public est strictement supérieur au tarif forfaitaire de responsabilité (TFR, partie du prix prise en charge par la sécurité sociale) : le prix du forfait précédé de « Forf eur » à gauche et le prix de vente au public précédé de « Px eur » à droite.
  - Spécialités dont le prix est inférieur ou égal au tarif forfaitaire de responsabilité : prix à droite précédé de « Pr eur »

La couleur de la vignette est :

- blanche pour les spécialités pharmaceutiques remboursées à 65 % ou à 100 % aux assurés sociaux,
- bleue claire pour les spécialités pharmaceutiques remboursées à 35 % aux assurés sociaux.

Particularités du code à barres :

Le code à barres doit permettre la lecture automatique de certaines informations. L'information codée comporte, sur **seize caractères** (depuis le 1er juillet 2003) de gauche à droite :

- sur un caractère : « 6 » et « 7 » pour les spécialités homéopathiques selon leur groupe de prix et pour les spécialités allopathiques le code correspondant au taux de participation de l'assuré, noté « 2 » pour un taux de participation à 65 %, « 4 » pour un taux de participation à 35 %, « 5 » pour un taux de participation à 0 %.
- sur sept caractères : le code C.I.P
- sur six caractères : le prix en euros, exprimé en cents, cadré à droite sans faire apparaître la virgule et en complétant à six caractères sur la gauche avec le nombre convenable de zéros ou pour les spécialités remboursées sur la base du tarif forfaitaire de responsabilité, le tarif quand le prix est strictement supérieur à ce tarif.
- sur deux caractères : un code noté 01 pour les spécialités allopathiques remboursées sur la base du tarif forfaitaire de responsabilité et dont le prix de vente est strictement supérieur à celui-ci, et noté 00 pour les autres spécialités. Ce code est isolé du précédent par un intervalle correspondant à un caractère situé sur la gauche.

Annexe 24 : Fiche nouveau produit

NOUVEAU PRODUIT

DATE :

Nom et coordonnées de la Société

Commandes : coordonnées du dépositaire

Unité Sécurité Produit - Information - Pharmacovigilance : numéro de téléphone

- Nom du Produit
- Code CIP
- Composition, Description
- Indications, Propriétés
- Mode d'emploi, Posologie*
- Contre-indications, Incompatibilités majeures*
- Précautions d'emploi, mises en garde*

**Pour une information plus complète consulter la fiche signalétique*

Joindre : Modèle d'étui à plat

INFORMATIONS GENERALES PRODUIT

1.Société Distributrice :	**2. Société facturante :**
3. Société Titulaire de l'A.M.M. :	**4. Société Exploitante :**
▪Classification générale :	▪Spécialité non-remboursable :
▪Date J.O. A.M.M. :	▪Spécialité Grand Public :
▪D.C.I. :	▪Liste I II Stupéfiants Psychotropes
▪Classe Thérapeutique (EPhMRA) :	
▪Présentation, Conditionnement/forme/dosage	▪Durée de validité (exprimée en Mois)
	▪Conditions de Stockage (température mini, maxi et autres spécifications)
▪Remboursement S.S. : Taux : Date J.O. :	▪Inscription au TIPS
Agrément Collectivités Date J.O. :	N° d'agrément Date J.O. : Taux de Remboursement %
▪Autres :	

CONDITIONS DE REPRISE DU PRODUIT

A. Produit Périmé		**OUI** ☐	NON☐
Si oui, délai de reprise Grossites-Répartiteurs exprimé en nombre de mois			
- Après péremption Ce délai doit être égal ou supérieur à 3 mois compte-tenu des délais de traitement de ces produits depuis l'officine		- Avant Péremption	
B.Produit Abimé ou Cassé (défauts non détectables à la réception)		**OUI** ☐	**NON** ☐
C. Produit défectueux Défauts de fabrication		**OUI** ☐	**NON** ☐
si retour physique, adresse de retour du Produit			

INFORMATIONS TARIFAIRES PRODUIT

MEDICAMENT REMBOURSABLE		**AUTRE PRODUIT**	
Prix fabricant H.T.		Prix Grossiste H.T.	
Prix Pharmacien H.T.		Prix Tarif H.T.	
Prix Public T.T.C.		Prix de Remboursement TIPS	
Taux de T.V.A.		Taux de T.V.A.	
		Remises Générales Si oui, à préciser	OUI ☐ NON ☐
		Remises Quantitatives Si oui, à préciser	OUI ☐ NON ☐
		Remises ad valorem Si oui, à préciser	OUI ☐ NON ☐

INFORMATIONS LOGISTIQUES PRODUIT

UNITE DE VENTE **en millimètres et en grammes**		**SOUS-STANDARD** **(cartouches, fardelage)** **en millimètres et en grammes**	
Longueur		Quantité total Unités de Vente	
Largeur		Longueur	
Hauteur		Largeur	
Poids Brut		Hauteur	
		Poids Brut	

CARTON STANDARD **en centimètres et en kilogrammes**		**PALETTE STANDARD** **en centimètres et en kilogrammes**	
Quantité total Unités de Vente		Nombre de Cartons standards	
Longueur		Quantité total Unités de Vente	
Largeur		Longueur	
Hauteur		Largeur	
Poids Brut		Hauteur Palette Comprise	
		Poids Brut	
		* rajouter 12 ou 20 kg pour le poids de la palette	
		Autres (préciser les dimensions) :	

INFORMATIONS SPECIFIQUES A LA MISE EN PLACE

Présentation auprès des Professionnels de la Santé				
Nationale	OUI ☐	NON ☐	**Date**
Régionale	OUI ☐	NON ☐	
Pharmaciens	OUI ☐	NON ☐	
Médecins Spécialistes	OUI ☐	NON ☐	
Médecins Généralistes	OUI ☐	NON ☐	
Collectivités	OUI ☐	NON ☐	
Dentistes	OUI ☐	NON ☐	
Vétérinaires	OUI ☐	NON ☐	
Autres, préciser :			
Campagne d'Information Grand Public			
- Supports Utilisés - Date de début de Campagne			
Informations Logistiques et Economiques			
Date Expédition Quantité Totale (France - Régionale) Quantité par Grossiste-Répartiteur (joindre liste en annexe) Détail des quantités par établissement (joindre liste en annexe) Conditions de règlement Conditions de reprise			

Annexe 25 : Tables de concordance

TABLES DE CONCORDANCE

Ancienne référence	nouvelle référence
R. 2001	R. 1123-1
R. 2002 (1ère phrase)	R. 1123-12
R. 2002 (2ème phrase)	R. 1123-2
R. 2002 (dernier al.)	R. 1123-27
R. 2003	R. 1123-2
R. 2004	abrogé
R. 2005	R. 1123-3
R. 2006	R. 1123-4
R. 2007	R. 1123-5
R. 2008	R. 1123-7
R. 2009	R. 1123-18
R. 2010	R. 1123-10
R. 2011	R. 1123-11
R. 2011-1	R. 1123-34
R. 2012	R. 1123-21
R. 2013 (1er al.)	R. 1123-22
R. 2013 (dernier al.)	R. 1123-6
R. 2014, R. 2015	R. 1123-13
R. 2016	R. 1123-14
R. 2017	R. 1123-15
R. 2018	R. 1123-16
R. 2018-1	R. 1123-17
R. 2019	R. 1123-19
R. 2020	R. 1123-23
R. 2021	R. 1124-10
R. 2022	R. 1124-11
R. 2023	R. 1124-12
R. 2024	R. 1124-13
R. 2025	R. 1124-14 al.1
R. 2026	R. 1124-15
R. 2027	R. 1124-16
R.2028	R. 1124-17
R. 2029	R. 1123-24
R. 2030	R. 1123-25
R. 2031	R. 1123-26
R. 2032	R. 1123-28
R. 2033	R. 1123-29
R. 2034	R. 1123-30
R. 2035	R. 1123-31
R. 2036	R. 1123-32
R.2037	R. 1123-33
R. 2037-1	R. 1125-1
R. 2037-2	R. 1125-2
R. 2037-3	R. 1125-3
R. 2037-4	R. 1125-4
R. 2038	R. 1121-1
R. 2039	R. 1124-1
R. 2040	R. 1124-2
R. 2041	R. 1124-3
R. 2042	R. 1124-4
R. 2043	R. 1124-5
R. 2044	R. 1124-6
R. 2045	R. 1124-7
R. 2046	R. 1124-8
R. 2047	R. 1121-2
R. 2048	R. 1121-3
R. 2049	R. 1121-4
R. 2050	R. 1121-5
R. 2051	R. 1121-6
R. 2052	abrogé
R. 2053	R. 1121-7

R. 667-1	R. 1222-1
R. 667-2	R. 1222-2
R. 667-3	R. 1222-3
R. 667-4	R. 1222-4
R. 667-5	R. 1222-5
R. 667-6	R. 1222-6
R. 667-7	R. 1222-7
R. 667-8	R. 1222-8
R. 667-9	R. 1222-9
R. 667-10	R. 1222-10
R. 667-11	R. 1222-11
R. 667-12	R. 1222-12
R. 667-13	R. 1222-13
R. 667-14	R. 1222-14
R. 667-15	R. 1222-15
R. 667-16	R. 1222-16
R. 672-12	R. 1243-1
R. 672-13	R. 1243-2
R. 672-14	R. 1243-3
R. 672-27	R. 1243-17
R. 672-28	R. 1243-18
R. 672-29	R. 1243-19
R. 672-30	R. 1243-20
R. 672-31	R. 1243-36
R. 672-32	R. 1243-37

R. 672-33	R. 1243-21
R. 672-34	R. 1243-22
R. 672-35	R. 1243-23
R. 672-36	R. 1243-24
R. 672-37	R. 1243-25
R. 672-38	R. 1243-26
R. 672-39	R. 1243-27
R. 672-40	R. 1243-28
R. 672-41	R. 1243-29
R. 672-42	R. 1243-30
R. 672-43	R. 1243-31
R. 672-44	R. 1243-32
R. 672-45	R. 1243-33
R. 672-46	R. 1243-34
R. 672-47	R. 1243-35
R. 672-48	R. 1243-38
R. 672-49	R. 1243-39
R. 672-50	R. 1243-40
R. 672-51	R. 1243-41
R. 672-52	R. 1243-42
R. 673-10	R. 1245-1
R. 673-11	R. 1245-2
R. 673-12	R. 1245-3
R. 673-13	R. 1245-4
R. 673-14	R. 1245-5
R. 673-15, R. 673-16	R. 1245-6
R. 673-17 - I	R. 1245-7
R. 673-17-II	R. 1245-8
R. 673-18	R. 1245-9
R. 673-19	R. 1245-10
R. 673-20	R. 1245-11
R. 673-21	R. 1235-6
R. 673-22-I	R. 1235-7
R. 673-22-II	R. 1235-8
R. 673-23	R. 1235-9
R. 673-24	R. 1235-10
R. 673-25	R. 1235-13
R. 673-26	R. 1245-14
R. 792-1	R. 1413-1
R. 792-2	R. 1413-2
R. 792-3	R. 1413-5
R. 792-4	R. 1413-6
R. 792-5	R. 1413-7
R. 792-6	R. 1413-8
R. 792-7	R. 1413-9
R. 792-8	R. 1413-11
R. 792-9	R. 1413-10
R. 792-10	R. 1413-3
R. 792-11	R. 1413-4
R. 792-12	R. 1413-12
R. 792-13 (alinéa 1 à 5)	R. 1413-13
R. 792-13 (fin)	R. 1413-14
R. 792-14	R. 1413-15
R. 792-15	R. 1413-16
R. 792-16	R. 1413-17
R. 792-17	R. 1413-18
R. 792-18	R. 1413-19
R. 792-19	R. 1413-20

Nouvelle numérotation	ancienne numérotation
R. 1121-1	R. 2038
R. 1121-2	R. 2047
R. 1121-3	R. 2048
R. 1121-4	R. 2049
R. 1121-5	R. 2050
R. 1121-6	R. 2051
R. 1121-7	R. 2053
R. 1123-1	R. 2001
R. 1123-2	R. 2003
R. 1123-3	R. 2005
R. 1123-4	R. 2006
R. 1123-5	R. 2007
R. 1123-6	R. 2013 3ème al.
R. 1123-7	R. 2008
R. 1123-8, R. 1123-9, R. 1123-10	R. 2010
R. 1123-11	R.2011
R. 1123-12	R. 2002 al. 1
R. 1123-13	R. 2015 modifié
R. 1123-14	R. 2016
R. 1123-15	R. 2017
R. 1123-16	R.2018
R.1123-17	R. 2018-1
R. 1123-18	R. 2009
R.1123-19	R. 2019
R. 1123-20	R. 2002 al. 1 (2ème phrase)
R.1123-21	R. 2012
R. 1123-22	R. 2013 al. 1 et 2
R. 1123-23	R. 2020
R.1123-24	R. 2029
R. 1123-25	R. 2030
R. 1123-26	R. 2031
R. 1123-27	R. 2002 (dernier alinea)
R.1123-28	R. 2032
R. 1123-29	R. 2033
R. 1123-30	R. 2034
R. 1123-31	R. 2035
R. 1123-32	R. 2036
R.1123-33	R. 2037
R. 1123-34	R. 2011-1
R. 1124-1	R. 2039
R. 1124-2	R. 2040
R. 1124-3	R. 2041
R. 1124-4	R. 2042
R. 1124-5	R. 2043
R. 1124-6	R. 2044
R. 1124-7	R. 2045
R. 1124-8	R. 2046
R. 1124-9, R. 1124-10	R. 2021
R. 1124-11	R. 2022
R. 1124-12	R. 2023
R. 1124-13	R. 2024
R. 1124-14	R. 2025
R. 1124-15	R. 2026
R. 1124-16	R. 2027
R. 1124-17	R. 2028
R. 1125-1	R. 2037-1
R. 1125-2	R. 2037-2

R. 1125-3 ..... R. 2037-3
R. 1125-4 ..... R. 2037-4

R. 1222-1 ..... R. 667-1 modifié
R. 1222-2 ..... R. 667-2
R. 1222-3 ..... R. 667-3
R. 1222-4 ..... R. 667-4
R. 1222-5 ..... R. 667-5
R. 1222-6 ..... R. 667-6
R. 1222-7 ..... R. 667-7
R. 1222-8 ..... R. 667-8
R. 1222-9 ..... R. 667-9
R. 1222-10 ..... R. 667-10
R. 1222-11 ..... R. 667-11
R. 1222-12 ..... R. 667-12
R. 1222-13 ..... R. 667-13
R. 1222-14 ..... R. 667-14
R. 1222-15 ..... R. 667-15
R. 1222-16 ..... R. 667-16

R. 1235-6 ..... R. 673-21
R. 1235-7 ..... R. 673-22-I
R. 1235-8 ..... R. 673-22-II
R. 1235-9 ..... R. 673-23
R. 1235-10 ..... R. 673-24

R. 1243-1 ..... R. 672-12
R. 1243-2 ..... R. 672-13
R. 1243-3 ..... R. 672-14
R. 1243-15
R. 1243-16
R. 1243-17 ..... R. 672-27
R. 1243-18 ..... R. 672-28
R. 1243-19 ..... R. 672-29
R. 1243-21 ..... R. 672-33
R. 1243-22 ..... R. 672-34
R. 1243-23 ..... R. 672-35
R. 1243-24 ..... R. 672-36
R. 1243-25 ..... R. 672-37
R. 1243-26 ..... R. 672-38
R. 1243-27 ..... R. 672-39
R. 1243-28 ..... R. 672-40
R. 1243-29 ..... R. 672-41
R. 1243-30 ..... R. 672-42
R. 1243-31 ..... R. 672-43
R. 1243-32 ..... R. 672-44
R. 1243-33 ..... R. 672-45
R. 1243-34 ..... R. 672-46 modifié
R. 1243-35 ..... R. 672-47
R. 1243-36 ..... R. 672-31
R. 1243-37 ..... R. 672-32
R. 1243-38 ..... R. 672-48
R. 1243-39 ..... R. 672-49
R. 1243-40 ..... R. 672-50
R. 1243-41 ..... R. 672-51
R. 1243-42 ..... R. 672-52

R. 1244-1 ..... R. 673-10
R. 1244-2 ..... R. 673-11
R. 1244-3 ..... R. 673-12
R. 1244-4 ..... R. 673-13
R. 1244-5 ..... R. 673-14
R. 1244-6 ..... R. 673-16
R. 1244-7 ..... R. 673-17-I
R. 1244-8 ..... R. 673-17-II
R. 1244-9 ..... R. 673-18
R. 1244-10 ..... R. 673-19
R. 1244-11 ..... R. 673-20

R. 1413-1 ..... R. 792-1
R. 1413-2 ..... R. 792-2
R. 1413-3 ..... R. 792-10
R. 1413-4 ..... R. 792-11 modifié
R. 1413-5 ..... R. 792-3
R. 1413-6 ..... R. 792-4
R. 1413-7 ..... R. 792-5
R. 1413-8 ..... R. 792-6
R. 1413-9 ..... R. 792-7
R. 1413-10 ..... R. 792-9
R. 1413-11 ..... R. 792-8
R. 1413-12 ..... R. 792-12
R. 1413-13 ..... R. 792-13 (début)
R. 1413-14 ..... R. 792-13 (fin)
R. 1413-15 ..... R. 792-14
R. 1413-16 ..... R. 792-15
R. 1413-17 ..... R. 792-16
R. 1413-18 ..... R. 792-17
R. 1413-19 ..... R. 792-18
R. 1413-20 ..... R. 792-19

TABLES DE CONCORDANCE

Concordance des numéros d'articles
Référence antérieure au 15 juin 2000 vers référence postérieure

Ancienne référence . Nouvelle référence

L.209-1 ..... L. 1121-1
L.209-2 ..... L. 1121-2
L.209-3 ..... L. 1121-3
L.209-4 ..... L. 1121-4
L.209-5 ..... L. 1121-5
L.209-6 ..... L. 1121-6
L.209-7 ..... L. 1121-7
L.209-8 ..... L. 1121-8
L.209-9 ..... L. 1122-1
L.209-10 ..... L. 1122-2
L.209-11, alinéas 1 à 4 ..... L. 1123-1
L.209-11, alinéas 5 et 6 ..... L.1123-2
L.209-11, alinéas 7 et 8 ..... L.1123-3
L.209-11, alinéa 9 ..... L.1123-4
L.209-11, alinéa 10 ..... L.1123-5
L.209-11 ..... L.1123-11
L.209-12, alinéas 1 et 2 ..... L.1123-6
L.209-12, alinéa 3 ..... L.1123-7
L.209-12, alinéas 4, 6 et 7 ..... L.1123-8
L.209-12, alinéa 5 ..... L.1123-10
L.209-12-1 ..... L. 1123-9
L.209-13 ..... L. 1121-9
L.209-13-1 ..... L.1123-11
L.209-14 ..... L.1124-1
L.209-15 ..... L.1124-2
L.209-16 ..... L.1124-3
L.209-17 ..... L.1124-4
L.209-18 ..... L.1124-6
L.209-18-1 ..... L.1124-5
L.209-18-2 ..... L.1125-1
L.209-18-2 ..... L.1125-5
L.209-18-3 ..... L.1125-2
L.209-18-4 ..... L.1125-3
L.209-18-5 ..... L.1125-4
L.209-18-5 ..... L.1125-5
L.209-19, alinéas 1 et 2 ..... L.1126-1
L.209-19, alinéas 3, 4 et 5 ..... L.1126-2
L.209-19-1 pers. physiques L.1126-3
L.209-19-1 pers. morales L.1126-4
L.209-20 ..... L.1126-5
L.209-21 ..... L.1126-6
L.209-22 ..... L.1126-7
L.209-23 ..... L.1512-1

L.511 ..... L.5111-1
L.511-1, 5° L.5111-2
L.511-1, sauf 5° L.5121-1
L.511-2, médicaments L.5121-5
L.511-2, produits L 658-11 ..... L.5136-3
L.511-3 ..... L.5112-1
L.511-4 ..... L.5121-6
L.512 ..... L.4211-1
L.512-1 ..... L.4211-4
L.512-2 ..... L.4211-5
L.512-3, alinéas 1 à 3 ..... L.5125-23
L.512-3, alinéas 1 à 3, Mayotte L.5511-8
L.512-3 ..... L.5125-32
L.513 ..... L.4211-6
L.513-1 médic. humain L.5121-7
L.513-1produits L. 658-11 ..... L.5136-4
L.513-1 véto L.5141-4
L.514, I (partie) L.4221-1
L.514, I (partie) L.4221-2
L.514, II L.4221-4
L.514, III L.4221-5
L.514, V (partie) L.4221-6
L.514, IV L.4221-7
L.514, V (partie) L.4221-8
L.514, V (partie) L.4221-16
L.514, V, Wallis et Futuna L.4422-6
L.514-1, 1° L.4221-9
L.514-1, 5° L.4221-13
L.514-1, 2° L.4221-11
L.514-1, 3° et 4° L.4221-12
L.514-2 ..... L.4221-14
L.514-2 ..... L.4223-2
L.515 ..... L.4221-3
L.516 ..... L.4221-15
L.517 ..... L.4223-1
L.518, L 594, L 595 ..... L.4212-1
L.518,L. 512-2 ..... L.4212-2
L.518,L. 513 ..... L.4212-3
L.518,L. 659 alinéas 2 et 3 ..... L.4212-4
L.518,L. 659 alinéa 4 ..... L.4212-5
L.518,L. 662 ..... L.4212-6
L.518,L. 596-2 ..... L.4212-7
L.518 récidive et L. 519 ..... pharmaciens L.4212-8
L.518,L. 511-2 ..... L.5421-1
L.518,L. 601 ..... L.5421-2
L.518,L. 601-3 ..... L.5421-3
L.518,L. 604 ..... L.5421-4
L.518,L. 604-1 ..... L.5421-5
L.518,L. 605 1°,2°,6°,7°,12°, 13° L.5421-6
L.518,L. 519 ..... L.5421-7
L.518,L. 551-3 dernier alinéa ..... L 551-12 L.5422-7
L.518,L. 551-7 alinéa 1 ..... L.5422-15
L.518,L. 551-7 alinéas 2 et 3 ..... L.5422-16
L.518, récidive, L. 551-7 ..... L.5422-17
L.518,L. 596 alinéas 2 et 3 ..... L.5423-1
L.518,L. 596 alinéa 4 ..... L.5423-2
L.518,L. 598 ..... L.5423-3
L.518,L. 603 ..... L.5423-4
L.518,L. 599 ..... L.5423-5
L.518,L. 578 ..... L.5424-2
L.518,L. 570-1 ..... L.5424-3
L.518,L. 575 ..... L.5424-4
L.518,L. 569 alinéa 1 ..... L.5424-5
L.518,L. 569, 3 derniers alinéas L.5424-6
L.518,L. 589, alinéas 1, 2,3 .... L.5424-7
L.518,L. 590 ..... L.5424-8
L.518,L. 591 ..... L.5424-9
L.518,L. 592 ..... L.5424-10
L.518,L. 593 alinéas 1 et 2 ... L.5424-11
L.518,L. 579 alinéa 1 ..... L.5424-13
L.518,L. 580 alinéa 1 ..... L.5424-14
L.518,L. 580 alinéa 3 ..... L.5424-15
L.518,L. 589 alinéa 3 ..... L.5424-16
L.518,L. 588-1 ..... L.5424-17
L.518, récidive et L 519 ..... distribution au détail L.5424-19
L.518,L. 511-2 ..... L.5436-1
L.518,L. 658-11 ..... L.5436-3
L.518,L. 511-2 ..... L.5441-1
L.518, récidive L.5423-7
L.518,L. 570 ..... L.5424-1
L.518,L. 574 ..... L.5424-1
L.519, (partie) L.4223-3
L.519, (partie) L.5423-7
L.520, alinéas 1 (1ère phrase) et 2 ..... L.4231-1
L.520, alinéa 1 (2ème phrase) L.4231-2
L.521 disp. réglementaires L.4232-1
L.521 Mayotte L.4412-4
L.521 Wallis et Futuna (partie) L.4422-1
L.521 Wallis et Futuna (partie) L.4422-9
L.521 Wallis et Futuna (partie) L.4422-13
L.522 ..... L.4232-2
L.523 ..... L.4232-6
L.524 ..... L.4222-1
L.525 ..... L.4222-2
L.525-1 ..... L.4222-3
L.525-2 ..... L.4222-4
L.525-3 ..... L.4222-6
L.526 ..... L.4232-5
L.527, alinéa 1 ..... L.4234-3
L.527, alinéas 2 et 3 ..... L.4234-5
L.527, alinéas 4 et 5 ..... L.4234-6
L.527, alinéa 4 Wallis et Futuna L.4422-15
L.527, alinéa 7 Wallis et Futuna L.4422-16
L.527 Nle Calédonie, Polynésie française L.4443-5
L.527, alinéas 6 et 7 ..... L.4234-7
L.528, alinéas 3, 4 et 5 ..... L.4232-3
L.528, alinéas 1 et 2 ..... L.4232-4
L.529 ..... L.4232-7

L.601-4 ..... Non repris
L.601-5 ..... L.5121-14
L.601-5-1 ..... L.5121-15
L.601-6 ..... L.5121-1
L.601-6 ..... L.5121-20
L.602 ..... L.5121-16
L.602-1 ..... L.5121-17
L.602-2 ..... L.5121-17
L.602-3 ..... L.5121-18
L.602-4 ..... L.5121-19
L.603 ..... L.5124-11
L.603 ..... L.5121-20
L.603-1 ..... L.5124-12
L.604 ..... L.5124-5
L.604-1 ..... L.5124-6
L.605, 1°,2°,3°,6°,7°,8°,9°,
10°,11°, 12°, 13° L.5121-20

L.618 ..... L.5123-2
L.619 ..... L.5123-3
L.620 ..... L.5123-3
L.621 ..... L.5123-4
L.622 ..... L.5123-6
L.625 bis L.5123-7
L.626, alinéa 2, pénal L.1343-4
L.626, (partie) L.5432-1
L.626, alinéa 2 ..... L.1342-3
L.626, (partie) L.5132-8
L.626-1, I, II L.1342-1
L.626-1, III L.1342-3
L.627 ..... L.5132-7
L.627, (partie) L.5132-8
L.628 ..... L.3421-1
L.628-1 ..... L.3423-1
L.628-1 Wallis et Futuna L.3823-4
L.628-1 Terres australes
et antarctiques françaises L.3833-4
L.628-2 Terres australes
et antarctiques françaises L.3424-1
L.628-3 ..... L.3424-2
L.628-4 ..... L.3424-3
L.628-5, alinéa 1 ..... L.3424-4
L.628-5, alinéas 2 à 4 ..... L.3411-2
L.628-6 ..... L.3424-5
L.629 ..... L.3421-2
L.629-1 ..... L.3421-3
L.629-2, alinéas 1, 2 et 3 ..... L.3422-1
L.629-2, alinéa 4 ..... L.3422-2
L.630 ..... L.3421-4
L.631 ..... L.1333-3
L.632 ..... L.1333-5
L.633 ..... L.1333-4
L.634 ..... L.1333-6
L.635 ..... L.1333-7
L.636 ..... L.1333-8
L.637 ..... L.1333-9
L.638 ..... L.1333-10
L.639,L. 632,L. 634 etL. 636.. L.1336-6
L.639,L. 635 ..... L.1336-7
L.640 ..... L.1333-12
L.641, alinéa 3(partie) Wallis
et Futuna L.3822-3
L.641, alinéa 3(partie) Terres australes
et antarctiques françaises L.3832-1
L.641, alinéas 1, 2 et 3 (partie) L.3322-5
L.642, alinéas 1 à 4 ..... L.3351-3
L.642, alinéa 5 ..... L.3355-3
L.642-1 ..... L.3351-4
L.645 ..... L.5135-1
L.646 ..... L.5435-1
L.647 ..... L.2221-1
L.655 ..... Non repris
L.656 ..... Non repris
L.657 ..... L.5221-2
L.658 ..... Abrogation différée
L.658-1 ..... L.5131-1
L.658-2 ..... L.5131-2
L.658-3 ..... L.5131-3
L.658-4, alinéa 1 ..... L.5131-4
L.658-4, alinéa 2 ..... L.5131-5
L.658-4, alinéas 3 et suivants . L.5131-6
L.658-5 ..... L.5131-7
L.658-6 ..... L.5131-8
L.658-7 ..... L.5131-9
L.658-8, I L.5431-2
L.658-8, II L.5431-3
L.658-8, III L.5431-4
L.658-9, I L.5431-1
L.658-9, I, Mayotte L.5514-5
L.658-11, sauf dernier alinéa .. L.5136-1
L.658-11, dernier alinéa L.5136-6
L.658-12 ..... L.5137-1
L.658-13 ..... L.5138-1
L.658-14 ..... L.5138-2
L.658-15 ..... L.5138-3
L.658-16 ..... L.5138-4
L.659 ..... L.4211-7
L.662 ..... L.4211-8
L.662-1 ..... Non repris
L.663 ..... L.4241-9
L.665 ..... Non repris
L.665-3 ..... L.5211-1
L.665-4 ..... L.5211-3
L.665-4-1 ..... L.5211-4
L.665-5 ..... L.5212-1
L.665-6 ..... L.5212-2
L.665-7, alinéa 2 ..... L.5461-1
L.665-7, alinéa 1 ..... L.5461-2
L.665-7-1 ..... L.5211-5
L.665-8 ..... L.5211-2
L.665-9 ..... L.5211-6
L.665-9-1 ..... Non repris
L.665-10 ..... L.1211-1
L.665-11 ..... L.1211-2
L.665-12 ..... L.1211-3
L.665-13 ..... L.1211-4
L.665-13 ..... L.1211-9
L.665-14 ..... L.1211-5
L.665-15, alinéas 1 et 2 ..... L.1211-6
L.665-15, alinéa 3 ..... L.1211-7
L.665-15 ..... L.1211-9
L.665-16 ..... L.1211-8
L.665-16 ..... L.1211-9
L.665-17 Mayotte L.1514-2
L.665-17 Wallis et Futuna L.1522-1
L.665-17 Terres australes
et antarctiques françaises L.1532-1
L.665-17 Nouvelle Calédonie
et Polynésie française L.1542-1
L.665-18, alinéa 2 Mayotte L.1514-5
L.665-18, alinéa 3 Mayotte ... L.1517-15
L.665-18, alinéa 2 Wallis et
Futuna L.1522-5
L.665-18, alinéa 3 Wallis
et Futuna L.1525-16
L.665-18, alinéa 2 Terres australes
et antarctiques françaises L.1532-4
L.665-18, alinéa 3 Terres australes
et antarctiques françaises L.1533-16
L.665-18, alinéas 1 et 2 Nouvelle
Calédonie et Polynésie fse L.1542-2
L.665-18, alinéa 3 Nouvelle
Calédonie et Polynésie fse L.1543-16
L.666-1 ..... L.1221-1
L.666-2 ..... L.1221-2
L.666-3 ..... L.1221-3
L.666-4 ..... L.1221-4
L.666-5 ..... L.1221-5
L.666-6 ..... L.1221-6
L.666-7 ..... L.1221-7
L.666-8 ..... L.1221-8
L.666-9 ..... L.1221-9
L.666-10 ..... L.1221-10
L.666-11 ..... L.1221-12
L.666-12 ..... L.1221-13
L.666-13 ..... L.1221-11
L.667-5 ..... L.1222-1
L.667-6 ..... L.1222-
L.667-7 ..... L.1222-
L.667-8 ..... L.1222-7
L.667-8 ..... L.1222-10
L.667-12, dernier alinéa L.1222-4
L.667-12, sauf dernier alinéa .. L.1222-8
L.667-13 ..... L.1222-10
L.668-1 ..... L.1223-1
L.668-1 ..... L.1223-6
L.668-2 ..... L.1223-2
L.668-2 ..... L.1223-6
L.668-3, alinéa 2 ..... L.1222-2
L.668-3, alinéa 1 ..... L.1223-3
L.668-5 ..... L.1222-3
L.668-8 ..... L.1223-4
L.668-10 ..... L.1222-9
L.668-10 Wallis et Futuna L.1522-4
L.668-10 Nouvelle Calédonie
et Polynésie française L.1542-6
L.668-11 ..... L.1223-5
L.668-11 ..... L.1223-6
L.669-1 ..... L.1224-
L.669-2 ..... L.1224-
L.669-3 ..... L.1224-1
L.669-4 ..... L.1224-3
L.670-1 ..... L.5121-3
L.670-2, alinéas 1, 2 et 5 ..... L.5124-14
L.670-2, alinéas 3 et 4 ..... L.5124-16
L.670-3 ..... L.5124-15
L.670-4 ..... L.5121-11
L.670-5 ..... L.5124-18
L.671-1 ..... L.1235-2
L.671-2, chapitre I L.1231-5
L.671-2, chapitre IV L.1234-4
L.671-2, chapitre V L.1235-3
L.671-2, chapitre II L.1232-6
L.671-2, chapitre III L.1233-3
L.671-3 ..... L.1231-1
L.671-4 ..... L.1231-2
L.671-5 ..... L.1231-3
L.671-6 ..... L.1231-4
L.671-7 ..... L.1232-1
L.671-7 ..... L.1232-6
L.671-8 ..... L.1232-2

Concordance des numéros d'articles
Référence au 15 juin 2000 vers référence antérieure

Nouvelle référence . Ancienne référence

L. 1121-1 ..... L. 209-1
L. 1121-2 ..... L. 209-2
L. 1121-3 ..... L. 209-3
L. 1121-4 ..... L. 209-4
L. 1121-5 ..... L. 209-5
L. 1121-6 ..... L. 209-6
L. 1121-7 ..... L. 209-7
L. 1121-8 ..... L. 209-8
L. 1121-9 ..... L. 209-13
L. 1121-10 ..... loi n° 88-1138 art. 6, 5°
L. 1122-1 ..... L. 209-9
L. 1122-2 ..... L. 209-10
L. 1123-1 ..... L. 209-11, alinéas 1 à 4
L. 1123-2 ..... L. 209-11, alinéas 5 et 6
L. 1123-3 ..... L. 209-11, alinéas 7 et 8
L. 1123-4 ..... L. 209-11, alinéa 9
L. 1123-5 ..... L. 209-11, alinéa 10
L. 1123-6 ..... L. 209-12, alinéas 1 et 2
L. 1123-7 ..... L. 209-12, alinéa 3
L. 1123-8 ..... L. 209-12, alinéas 4, 6 et 7
L. 1123-9 ..... L. 209-12-1
L. 1123-10 ..... L. 209-12, alinéa 5
L. 1123-11 ..... loi n°88-1138 art. 6, 1° et 4° ..... art. L. 209-13-1 art. L. 209-11
L. 1124-1 ..... L. 209-14
L. 1124-2 ..... L. 209-15
L. 1124-3 ..... L. 209-16
L. 1124-4 ..... L. 209-17
L. 1124-5 ..... L. 209-18-1
L. 1124-6 ..... L. 209-18
L. 1124-7 .. loi n°88-1138 art. 6, 2° et 3°
L. 1125-1 ..... L. 209-18-2
L. 1125-2 ..... L. 209-18-3
L. 1125-3 ..... L. 209-18-4
L. 1125-4 ..... L. 209-18-5
L. 1125-5 ..... art. L. 209-18-2, art. L. 209-18-5
L. 1126-1 ..... L. 209-19, alinéas 1 et 2
L. 1126-2 ..... L. 209-19, alinéas 3, 4 et 5
L. 1126-3 ..... L. 209-19-1
L. 1126-4 ..... L. 209-19-1
L. 1126-5 ..... L. 209-20
L. 1126-6 ..... L. 209-21
L. 1126-7 ..... L. 209-22

L. 1211-1 ..... L. 665-10
L. 1211-2 ..... L. 665-11
L. 1211-3 ..... L. 665-12
L. 1211-4 ..... L. 665-13
L. 1211-5 ..... L. 665-14
L. 1211-6 ..... L. 665-15, alinéas 1 et 2
L. 1211-7 ..... L. 665-15, alinéa 3
L. 1211-8 ..... L. 665-16
L. 1211-9 ..... L. 665-13 L. 665-15, L. 665-16
L. 1221-1 ..... L. 666-1
L. 1221-2 ..... L. 666-2
L. 1221-3 ..... L. 666-3
L. 1221-4 ..... L. 666-4
L. 1221-5 ..... L. 666-5
L. 1221-6 ..... L. 666-6
L. 1221-7 ..... L. 666-7
L. 1221-8 ..... L. 666-8
L. 1221-9 ..... L. 666-9
L. 1221-10 ..... L. 666-10
L. 1221-11 ..... L. 666-13
L. 1221-12 ..... L. 666-11
L. 1221-13 ..... L. 666-12
L. 1222-1 ..... L. 667-5
L. 1222-2 ..... L. 668-3, alinéa 2
L. 1222-3 ..... L. 668-5
L. 1222-4 ..... L. 667-12, dernier alinéa
L. 1222-5 ..... L. 667-6
L. 1222-6 ..... L. 667-7
L. 1222-7 ..... L. 667-8
L. 1222-8 L. 667-12, sauf dernier alinéa
L. 1222-9 ..... L. 668-10
L. 1222-10 ..... L. 667-13, L. 667-8

L. 1243-1 ..... L. 672-10, alinéas 1 et 2 (partie)
L. 1243-2 ..... L. 672-11, I
L. 1243-3 ..... L. 672-11, II
L. 1243-4 ..... L. 672-13
L. 1243-5 ..... L. 672-14, alinéas 1 et 3
L. 1243-6 ..... L. 672-15
L. 1243-7 ..... L. 672-3, chapitre III L. 672-14, alinéa 2, L. 672-10, alinéa 2(partie), L. 672-11, III, L. 672-12, L 672-13, L 672-15

L. 1245-1 ..... L. 674-1
L. 1245-2 ..... L. 672-1
L. 1245-3 ..... L. 672-2
L. 1245-4 ..... loi n°92-1477, art. 18, alinéas 4, 5, 6 (partie) et 7
L. 1245-5 ..... L. 672-3, chapitre V

L. 1261-1 ..... L. 676-1
L. 1261-2 ..... L. 676-2
L. 1261-3 ..... L. 676-3
L. 1261-4 ..... L. 676-4
L. 1261-5 ..... L. 676-5
L. 1262-1 ..... L. 676-6
L. 1262-2 ..... L. 676-7
L. 1262-3 ..... loi n°96-45 art. 19, I
L. 1263-1 ..... L. 677
L. 1263-2 ..... L. 677-1
L. 1263-3 ..... L. 677-2
L. 1263-4 ..... L. 677-3
L. 1271-1 ..... L. 675-1
L. 1271-2 ..... L. 675-2
L. 1271-3 ..... L. 675-3
L. 1271-4 ..... L. 675-4
L. 1271-5 ..... L. 675-5
L. 1271-6 ..... L. 675-6
L. 1271-7 ..... L. 675-7
L. 1271-8 ..... L. 675-8
L. 1272-1 ..... L. 674-2
L. 1272-2 ..... L. 674-3
L. 1272-3 ..... L. 674-4
L. 1272-4 ..... L. 674-5
L. 1272-5 ..... L. 674-6
L. 1272-6 ..... L. 674-7
L. 1272-7 ..... L. 674-9
L. 1272-8 ..... L. 674-10
L. 1273-1 ..... L. 675-9
L. 1273-2 ..... L. 675-10
L. 1273-3 ..... L. 675-11
L. 1273-4 ..... L. 675-12
L. 1273-5 ..... L. 675-13
L. 1273-6 ..... L. 675-14
L. 1273-7 ..... L. 675-16
L. 1274-1 ..... L. 675-15
L. 1274-2 ..... L. 675-17
L. 1274-3 ..... L. 675-18

L. 1323-1 ..... L. 794-1, I
L. 1323-2 ..... L. 794-2
L. 1323-3 ..... L. 794-6
L. 1323-4 ..... L. 794-6-1
L. 1323-5 ..... L. 794-3
L. 1323-6 ..... L. 794-4, I
L. 1323-7 ..... L. 794-4, II
L. 1323-8 ..... L. 794-4, III
L. 1323-9 ..... L. 794-5
L. 1323-10 ..... L. 794-7
L. 1323-11 ..... L. 794-1, II L. 794-3, L. 794-4, II, L. 794-5

L. 1341-1 ..... L. 145-1
L. 1341-2 ..... L. 145-2
L. 1341-3 ..... L. 145-3
L. 1342-1 ..... L. 626-1, I, II
L. 1342-2 ..... NOUVEL ARTICLE
L. 1342-3 ..... L. 626-1, III L. 626, alinéa 2
L. 1343-1 ..... L. 795-4, partie
L. 1343-2 ..... L. 145-5
L. 1343-3 ..... L. 145-4
L. 1343-4 ..... L. 626, alinéa 3

L. 1412-1 . loi n°94-654 art. 23, alinéa 1
L. 1412-2 . loi n°94-654 art. 23, alinéa 2
L. 1413-1 ..... L. 796-1
L. 1413-2 ..... L. 792-1
L. 1413-3 ..... L. 792-2, I
L. 1413-4 ..... L. 792-2, II
L. 1413-5 ..... L. 792-2, III
L. 1413-6 ..... L. 792-2, IV
L. 1413-7 ..... L. 792-4
L. 1413-8 ..... L. 792-3
L. 1413-9 ..... L. 792-5
L. 1413-10 ..... L. 792-6
L. 1413-11 ..... L. 792-7 partie
L. 1413-12 ..... L. 792-7, partie
L. 1413-13 ..... L. 792-8, L. 792-2 L. 792-4
L. 1414-1 ..... L. 791-1, partie
L. 1414-2 ..... L. 791-2
L. 1414-3 ..... L. 791-3

L. 5125-4 ..... L. 570, II
L. 5125-5 ..... L. 570, III
L. 5125-6 ..... L. 570, IV
L. 5125-7 ..... L. 570, V
L. 5125-8 ..... L. 570-1
L. 5125-9 ..... L. 570-2
L. 5125-10 ..... L. 570, VI
L. 5125-11 ..... L. 571
L. 5125-12 ..... loi n°99-641art. 65, V, alinéas 1 et 2
L. 5125-13 ..... L. 571-1
L. 5125-14 ..... L. 572
L. 5125-15 ..... L. 573
L. 5125-16 ..... L. 574
L. 5125-17 ..... L. 575
L. 5125-18 ..... L. 576
L. 5125-19 ..... L. 577
L. 5125-20 ..... L. 579
L. 5125-21 ..... L. 580
L. 5125-22 ..... L. 588-1
L. 5125-23 ..... L. 512-3, alinéas 1 à 3
L. 5125-24 ..... L. 569, alinéas 3 à 5
L. 5125-25 ..... L. 589
L. 5125-26 ..... L. 590
L. 5125-27 ..... L. 591
L. 5125-28 ..... L. 592
L. 5125-29 ..... L. 593-1, alinéa 1
L. 5125-30 . loi n°72-652 art. 2, alinéa 2
L. 5125-31 ..... L. 551-11, officines
L. 5125-32 ..... loi n°99-641, art. 65, V, alinéa 3, L. 578, L. 512-3, L. 580, L. 589, L. 551-11, officines
L. 5126-1 ..... L. 595-1
L. 5126-2 ..... L. 595-7, alinéas 1 à 5
L. 5126-3 ..... L. 595-7, alinéas 6 et 7
L. 5126-4 ..... L. 595-7-1
L. 5126-5 ..... L. 595-2
L. 5126-6 ..... L. 595-5
L. 5126-7 ..... L. 595-3
L. 5126-8 ..... L. 595-8
L. 5126-9 ..... L. 595-9
L. 5126-10 ..... L. 595-4
L. 5126-11 ..... L. 595-6
L. 5126-12 ..... L. 595-9-1
L. 5126-13 ..... L. 595-10
L. 5126-14 ..... L. 595-11
L. 5127-1 ..... L. 557
L. 5127-2 ..... L. 562
L. 5127-3 ..... L. 563
L. 5127-4 ..... L. 558
L. 5127-5 ..... L. 560
L. 5127-6 ..... L. 565
L. 5131-1 ..... L. 658-1
L. 5131-2 ..... L. 658-2
L. 5131-3 ..... L. 658-3
L. 5131-4 ..... L. 658-4, alinéa 1
L. 5131-5 ..... L. 658-4, alinéa 2
L. 5131-6 L. 658-4, alinéas 3 et suivants
L. 5131-7 ..... L. 658-5
L. 5131-8 ..... L. 658-6
L. 5131-9 ..... L. 658-7
L. 5132-1 ..... R. 5149
L. 5132-2 ..... R. 5152, sauf deux derniers alinéas
L. 5132-3 ..... R. 5153, substances dangereuses
L. 5132-4 ..... R. 5153, préparations dangereuses
L. 5132-5 ..... R. 5153, alinéa 6
L. 5132-6 ..... R. 5204
L. 5132-7 ..... L. 627
L. 5132-8 ..... L. 626, (partie) L. 627, (partie)
L. 5132-9 ..... loi n°92-1477 art. 16
L. 5133-1 ... loi n°93-05 art. 19, alinéa 3
L. 5133-2 ..... L. 761-14-1, alinéas 1 (partie) et 3
L. 5133-3 ..... L. 761-14-2
L. 5133-4 ..... L. 761-14-3
L. 5133-5 ..... L. 761-14-4
L. 5133-6 loi n°93-05 art. 19, alinéas 1, 2, 4 et 5
L. 5133-7 ..... L. 761-14-1, alinéas 1 (partie) et 2,
L. 5134-1 ..... loi n°67-1176 art. 3
L. 5134-2 ..... loi n°67-1176 L. 551-9, contraceptifs
L. 5134-3 ..... loi n°67-1176 art. 3 et art. 6
L. 5135-1 ..... L. 645
L. 5136-1 L. 658-11, sauf dernier alinéa
L. 5136-2 .. L. 596, alinéa 1, insecticides et acaricides
L. 5136-3 ... L. 511-2, produits L 658-11
L. 5136-4 ... L. 513-1, produits L 658-11
L. 5136-5 ... L. 551-9, produits L 658-11
L. 5136-6 ..... L. 658-11, dernier alinéa
L. 5137-1 ..... L. 658-12
L. 5138-1 ..... L. 658-13
L. 5138-2 ..... L. 658-14
L. 5138-3 ..... L. 658-15
L. 5138-4 ..... L. 658-16

L. 5211-1 ..... L. 665-3
L. 5211-2 ..... L. 665-8
L. 5211-3 ..... L. 665-4
L. 5211-4 ..... L. 665-4-1
L. 5211-5 ..... L. 665-7-1
L. 5211-6 ..... L. 665-9
L. 5212-1 ..... L. 665-5
L. 5212-2 ..... L. 665-6
L. 5221-1 ..... L. 143
L. 5221-2 ..... L. 657
L. 5222-1 ..... L. 44-5
L. 5222-2 ..... L. 140
L. 5311-1 ..... L. 793-1
L. 5311-2 ..... L. 793-2
L. 5311-3L. 793-11, Chapitre I du titre I
L. 5312-1 ..... L. 793-5, I
L. 5312-2 ..... L. 793-5, II
L. 5312-3 ..... L. 793-5, III
L. 5312-4 ..... L. 793-5, IV
L. 5312-5L. 793-11, Chapitre II du titre I
L. 5313-1 ..... L. 793-10, I
L. 5313-2 ..... L. 793-10, III
L. 5313-3 ..... L. 793-10, IV
L. 5313-4L. 793-11, Chapitre I du titre III
L. 5321-1 ..... L. 793-3, alinéa 5
L. 5321-2 ..... L. 793-9
L. 5322-1 ..... L. 793-3, alinéas 1 à 4
L. 5322-2 ..... L. 793-4
L. 5322-3L. 793-11, Chapitre I du titre II
L. 5323-1 ..... L. 793-7, I
L. 5323-2 ..... L. 793-7, II
L. 5323-3 ..... L. 793-7, III
L. 5323-4 ..... L. 793-8, (partie)
L. 5323-5 ..... L. 793-11, Chapitre II du titre II, L. 793-8, (partie)
L. 5411-1 ..... L. 564, I L. 617-22, (partie)
L. 5411-2 ..... L. 564, II
L. 5411-3 ..... L. 564, III
L. 5412-1 ..... L. 793-10, II
L. 5413-1 ..... L. 795-2
L. 5414-1 ..... L. 795-4, (partie
L. 5414-2 ..... L. 617-22, (partie
L. 5414-3 ..... L. 617-22
L. 5421-1 ..... L. 518, art. L. 511-2
L. 5421-2 ..... L. 518, art. L. 601
L. 5421-3 ..... L. 518, art. L. 601-3
L. 5421-4 ..... L. 518, art. L. 604
L. 5421-5 ..... L. 518, art. L. 604-1
L. 5421-6 ..... L. 518, art. L. 605 1°,2,°,6°,7°,12°,13°, art L 601-2
L. 5421-7 ..... L. 518, art. L. 519
L. 5422-1 ..... L. 556, alinéa 1, L. 551-1
L. 5422-2 ..... L. 556, alinéa 1, L. 551-2
L. 5422-3 ..... L. 556, alinéa 1, L. 551 alinéa 1
L. 5422-4 ..... L. 556, alinéa 1 L. 551-6 alinéa 2
L. 5422-5 ..... L. 556, alinéa 1 L. 551-3, alinéa 1
L. 5422-6 ..... L. 556, alinéa 1 L. 551-4, art. L 551-5
L. 5422-7 ..... L. 518, L. 551-3 dernier alinéa, L 551-12
L. 5422-8 ..... L. 556, alinéa 1, L. 551-3 sauf dernier alinéa
L. 5422-9 ..... L. 556, alinéa 1 L. 551-8 dernier alinéa
L. 5422-10 ..... L. 556, alinéa 1 L. 559-1
L. 5422-11 ..... L. 556, alinéa 1 L. 559-10
L. 5422-12 ..... L. 556, alinéa 1 L. 552
L. 5422-13 ..... L. 556, alinéas 2 et 3
L. 5422-14 ..... L. 556, alinéa
L. 5422-15 ..... L. 518, L. 551-7 alinéa
L. 5422-16 ..... L. 518, L. 551-7 alinéas 2 et 3
L. 5422-17 .... L. 518, récidive, L. 551-7
L. 5423-1 ..... L. 518, L. 594 alinéas 2 et 3
L. 5423-2 ..... L. 518, art. L. 596 alinéa 1
L. 5423-3 ..... L. 518, art. L. 599
L. 5423-4 ..... L. 518, art. L. 603
L. 5423-5 ..... L. 518, art. L. 599
L. 5423-6 ..... L. 556, L. 551-1 établissements
L. 5423-7 ..... L. 518, récidive L. 519, (partie)
L. 5424-1 ..... L. 518, art. L. 570 L. 518, L. 574
L. 5424-2 ..... L. 518, L. 573
L. 5424-3 ..... L. 518, L. 570-1
L. 5424-4 ..... L. 518, L. 575
L. 5424-5 ..... L. 518, L. 569 alinéa
L. 5424-6 ..... L. 518, L. 569 3 derniers alinéas

ANNEXE A

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R.

Annexe C

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de soutenance
2003

Nom – Prénoms : Mme BRIFFAUD CLOUET Amélie

Titre de la Thèse : La place des affaires réglementaires au sein d'un laboratoire exploitant pharmaceutique

Résumé de la Thèse :

Le département des affaires réglementaires d'un exploitant pharmaceutique français a pour mission de garantir que l'ensemble des activités liées à l'exploitation de médicaments soient réalisées en conformité avec la loi et la réglementation en vigueur. Il est donc amené à organiser et contrôler les opérations logistiques que ce soit le stockage, la vente en gros des médicaments, le suivi des lots ou les retraits de lots du marché le cas échéant. Les activités publicitaires, de distribution d'échantillons gratuits de médicaments, d'information et de pharmacovigilance sont aussi encadrées par l'autorité réglementaire interne. Enfin, ce département gère les relations aux autorités compétentes notamment pour les enregistrement de médicaments, les demandes de prix et de remboursement et les déclarations publicitaires. La mise en place de toutes ces activités nécessite un système d'assurance qualité et est réalisée en permanente collaboration avec les autres départements de l'entreprise, le marketing, les ventes, le médical ainsi que des prestataires tels que les dépositaires, consultants réglementaires ou réseau de visite médicale.

MOTS CLES
Exploitant, réglementation, dépositaire, publicité, échantillons enregistrement, marketing, pharmacovigilance

JURY

PRESIDENT :

- Mr PEGON Yves, Professeur de Chimie analytique, Faculté pharmacie Nantes

ASSESSEURS :

- Mr PATRICE Thierry, Professeur de Physiologie, Faculté pharmacie Nantes
- Mr BIARD Jean-François, Professeur de Pharmacognosie, Faculté pharmacie Nantes
- Mr CLERFEUILLE Fabrice, Maître de conférence, IAE de Nantes

Adresse de l'auteur :
Mme BRIFFAUD CLOUET Amélie, 46 rue de la Corniche 44700 ORVAULT