

N° 12

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2016-2017

Enregistré à la Présidence du Sénat le 5 octobre 2016

PROJET DE LOI

(PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE),

*ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant **simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** et comportant diverses dispositions relatives aux **produits de santé**,*

PRÉSENTÉ

au nom de M. Manuel VALLS,

Premier ministre

Par Mme Marisol TOURAINE,

ministre des affaires sociales et de la santé

(Envoyé à la commission des affaires sociales, sous réserve de la constitution éventuelle d'une commission spéciale dans les conditions prévues par le Règlement.)

Table des matières

	<u>Pages</u>
PROJET DE LOI	5
ÉTUDE D'IMPACT.....	%
AVIS DU CONSEIL D'ÉTAT.....	&

EXPOSÉ DES MOTIFS

Mesdames, Messieurs,

L'**article 1^{er}** du projet de loi procède à la ratification de l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Le II de l'article 166 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a habilité le Gouvernement à prendre par ordonnance des mesures visant à simplifier des procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Sur le fondement de cette habilitation, l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'ANSM doit permettre, dans un souci d'allègement de la charge de travail administratif pesant sur l'ANSM, de simplifier ou de supprimer des procédures, sans remettre en cause le respect de la sécurité sanitaire.

Est supprimé du code de la santé publique le statut obsolète et spécifiquement français des produits officinaux divisés, dont le maintien est inutile dans un contexte de réglementation européenne pour ces produits.

L'extension des interdictions de publicité aux médicaments entrant dans le champ d'une réévaluation du rapport bénéfice risque consolide les règles garantissant la sécurité sanitaire des médicaments à usage humain. En revanche, les dispositions spécifiques encadrant la publicité des contraceptifs sont supprimées.

La publication des bonnes pratiques de pharmacovigilance, ainsi que la préparation de la Pharmacopée et l'élaboration de liste de revente de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, relèveront désormais directement de décisions du directeur général de l'ANSM et non plus d'arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'ANSM.

Sont également supprimées des procédures administratives qui n'ont plus lieu d'être mises en œuvre : le renouvellement d'agrément des établissements de transfusion sanguine, l'élaboration et la diffusion de bonnes pratiques par l'agence, la publication des décisions du directeur général de l'ANSM.

L'**article 2** propose d'expérimenter, pour une durée de trois ans, une obligation déclarative des grossistes répartiteurs concernant les quantités de médicaments qu'ils exportent. Les grossistes répartiteurs devront ainsi déclarer à un organisme agissant en tiers de confiance, les quantités de médicaments et produits qu'ils ont exportés. Les quantités déclarées ne porteront que sur des médicaments et produits identifiés par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les grossistes-répartiteurs, qui achètent les médicaments en gros auprès des laboratoires pharmaceutiques et qui les distribuent dans les officines, ont la possibilité d'exporter. Ils doivent cependant fournir en priorités les officines, selon des règles contraignantes (notamment avoir un stock de quinze jours, et avoir à tout moment au moins 90 % des références en stock). Malgré ces obligations et bien que les laboratoires affirment livrer les volumes nécessaires à l'approvisionnement du marché français, on constate une hausse importante des ruptures d'approvisionnement.

Il apparaît donc nécessaire, pour fluidifier la chaîne d'approvisionnement, de mieux estimer, en temps réel, les quantités de médicaments effectivement présentes sur le territoire : la connaissance des volumes globalement exportés permettrait de prévenir plus efficacement les tensions dues à des exportations trop importantes.

L'article 45 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a déjà instauré une obligation déclarative des grossistes. Toutefois, cette disposition s'avère inapplicable.

En effet, la convention tripartite qui aurait dû permettre l'application de cette disposition n'a jamais pu être conclue. L'autorité de la concurrence a d'ailleurs indiqué que sa mise en œuvre poserait des difficultés au regard du droit de la concurrence et qu'il convenait d'anonymiser les données fournies par les grossistes.

Le projet de loi supprime donc la définition des modalités de déclarations par convention et prévoit le recours à un tiers de confiance, qui permet d'assurer une totale confidentialité des informations fournies par les différents opérateurs concernés.

L'article 2 modifie donc les articles L. 5123-1 du code de la santé publique et L. 245-6 du code de la sécurité sociale. Il prévoit par ailleurs que le Gouvernement présente au Parlement, dans un délai d'un an à compter de la publication du décret mentionné dans cet article un rapport dressant le bilan de la mise en œuvre des dispositions prévues au présent article.

L'**article 3** a pour objet de transposer la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE.

Cette directive encadre les conditions de l'importation par les États-membres de l'Union européenne de tissus et de cellules en provenance des pays tiers, domaine dans lequel des dérives étaient apparues.

Les tissus et les cellules qui sont le plus souvent importés répondent à une finalité thérapeutique de greffe ou d'administration (lors qu'il s'agit d'un produit cellulaire transformé). Des tissus et des cellules peuvent également être importés à des fins scientifiques ou diagnostiques ou comme matériel de départ entrant dans la fabrication ultérieure de médicaments ou de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Les tissus et les cellules sont des produits sensibles sur le plan de la sécurité sanitaire. Ils nécessitent une sélection clinique et biologique préalable des donneurs afin d'éviter toute transmission de pathologies aux patients receveurs ainsi que des règles de préparation et de conservation rigoureuses permettant de garantir leur qualité, leur innocuité et leurs effets thérapeutiques. La vérification de ces exigences s'impose avec une particulière acuité lorsque ces produits sont importés de pays tiers régis par d'autres réglementations que celles des directives européennes qui s'appliquent en revanche dans tous les États-membres et qui sont très sécuritaires.

À ce titre, la directive UE/2015/566 impose des obligations aux États-membres qui feront entrer ces produits dans l'Union européenne :

- elle définit les personnes publiques et privées pouvant importer des tissus et des cellules en provenance des pays tiers ;

- elle pose le principe d'une autorisation obligatoire d'importation délivrée à ces personnes par les autorités compétentes des États-membres et elle décline tous les éléments d'information dont l'autorité compétente a besoin pour délivrer cette autorisation y compris la documentation qui doit

être tenue à la disposition de cette dernière ainsi que le contenu de l'accord écrit qui doit être passé entre l'établissement importateur de tissus et de cellules et son fournisseur du pays-tiers (obligations et responsabilités respectives des parties au regard des exigences de qualité et de sécurité établies dans les directives tissus/cellules) ;

- elle décline les conditions médico-techniques de cette autorisation qui concernent des exigences applicables à la fois à l'établissement importateur et aux procédés de préparation et de conservation des tissus ou des cellules mis en œuvre par le pays tiers ;

- elle pose le principe que tout changement substantiel dans l'activité d'importation doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation.

La France a d'ores et déjà encadré sur ces mêmes bases l'activité d'importation de tissus et de cellules à la fois sur le plan législatif (article L. 1245-5 du code de la santé publique) et réglementaire (articles R. 1245-1 à R. 1245-21 du code de la santé publique). Ces textes transposent d'ores et déjà, en partie, les points essentiels de la directive UE/2015/566. Toutefois, outre les dispositions réglementaires précitées qui devront être complétées, il est nécessaire d'amender l'article L. 1245-5 du code de la santé publique relatif aux conditions d'importation des tissus et des cellules afin d'y introduire trois nouvelles dispositions qui ne figurent pas dans le droit national. Cette transposition conduit, par ailleurs, à clarifier l'ensemble des dispositions relatives aux échanges de tissus et de cellules.

Ces nouvelles dispositions qui répondent toutes à un objectif de sécurité sanitaire sont les suivantes :

1° L'obligation pour les dentistes ou et les cliniciens de cabinets libéraux ainsi que pour les établissements de santé (cliniques ou centres hospitaliers pratiquant de la chirurgie orthopédique) qui importent des tissus et des cellules en provenance des pays tiers d'être autorisés par l'ANSM pour cette activité d'importation. Les tissus osseux sont largement importés et la poudre d'os est souvent utilisée en chirurgie dentaire ; ces produits présentent un réel enjeu de sécurité sanitaire en raison de la fréquence de leur utilisation. Cette disposition constitue une garantie de sécurité sanitaire supplémentaire dès lors que la directive a ouvert à de nouveaux opérateurs la possibilité d'importer ce type de produits ;

2° L'obligation pour les fabricants de médicaments (médicaments fabriqués industriellement innovants ou pas, médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement) qui importent des tissus et des cellules comme matériel de départ dans l'objectif de les transformer en médicament, d'être autorisés à importer ces tissus ou ces cellules. Les

activités de prélèvement, de don et de sélection clinique et biologique des donneurs sont dans le champ de la directive 2004/23/CE sur les tissus et les cellules et il convient de s'assurer que les règles prévues par cette directive qui s'appliquent à ces étapes en amont de la fabrication du produit, ont été scrupuleusement respectées : cette disposition constitue également une garantie de sécurité sanitaire supplémentaire ;

3° L'obligation pour les établissements qui importent des tissus ou des cellules pour le compte de patients, d'être autorisés à importer ces tissus ou cellules (par exemple, importation de volets crâniens pour le compte personnel d'un citoyen français ayant dû subir dans un pays tiers une intervention chirurgicale intracrânienne et dont les soins vont se poursuivre à l'issue de son rapatriement sanitaire). Ce type d'importation certes limité à de rares cas, évitera que des particuliers ne transportent eux-mêmes ce type de produits avec les risques sanitaires qui peuvent en découler.

L'article 3 met également en cohérence la rédaction des dispositions pénales relatives à l'importation et l'exportation d'organes, de tissus et de cellules, avec la nouvelle terminologie utilisée pour désigner les échanges de tissus et cellules.

PROJET DE LOI

Le Premier ministre,

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

Vu l'article 39 de la Constitution,

Décète :

Le présent projet de loi ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé, délibéré en Conseil des ministres après avis du Conseil d'État, sera présenté au Sénat par la ministre des affaires sociales et de la santé, qui sera chargée d'en exposer les motifs et d'en soutenir la discussion.

Article 1^{er}

L'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est ratifiée.

Article 2

- ① I. - À titre expérimental et pour une durée de trois ans :
- ② 1° L'article L. 5123-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :
- ③ a) Au troisième alinéa, les mots : « et destinés à l'exportation » sont supprimés ;
- ④ b) Après le troisième alinéa sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :
- ⑤ « En application de l'alinéa précédent, les entreprises de vente en gros de spécialités pharmaceutiques déclarent à un organisme désigné par décret en Conseil d'État, agissant en qualité de tiers de confiance, les quantités de médicaments et produits qu'ils ont acquis au prix mentionné au 1° de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale ou à l'article L. 162-38 du même code et qui ne sont pas consommés au sein du système de santé

français. Ces déclarations ne concernent que les médicaments et produits dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé.

- ⑥ « Un décret en Conseil d'État détermine les modalités d'application de l'alinéa précédent, ainsi que le montant des sanctions financières en cas de manquement aux obligations qui y sont définies. » ;
- ⑦ 2° La seconde phrase du IV de l'article L. 245-6 du code de la sécurité sociale est supprimée.
- ⑧ II. - Le Gouvernement présente au Parlement, dans un délai d'un an à compter de la publication du décret mentionné au dernier alinéa du I, un rapport dressant le bilan de la mise en œuvre des dispositions prévues au quatrième alinéa.

Article 3

- ① Le chapitre V titre IV du livre II de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :
- ② 1° L'article L. 1245-5 est remplacé par les dispositions suivantes :
- ③ « *Art. L. 1245-5. - I. -* Peuvent se procurer, à des fins thérapeutiques, des tissus, leurs dérivés et des cellules issus du corps humain, quel que soit leur niveau de préparation et des préparations de thérapie cellulaire, préparés et conservés dans un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen :
- ④ « 1° Les établissements ou les organismes autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en application de l'article L. 1243-2 ;
- ⑤ « 2° Les établissements de santé effectuant les activités mentionnées au premier alinéa de l'article L. 1243-6 ;
- ⑥ « 3° Les médecins et les chirurgiens-dentistes utilisant ces éléments ou produits en application du deuxième alinéa de l'article L. 1243-6.
- ⑦ « Tout élément ou produit du corps humain, mentionné au premier alinéa, qui a été préparé et conservé dans un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et qui n'a pas fait l'objet de l'autorisation de procédé de préparation prévue à l'article 6-2 de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la

conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, fait l'objet, préalablement à son entrée dans le territoire douanier, de l'autorisation du procédé de préparation ainsi que de l'évaluation de ses indications thérapeutiques conformément à l'article L. 1243-2. Cette autorisation est délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis de l'agence de biomédecine, aux établissements ou organismes mentionnés au 1° du premier alinéa.

- ⑧ « Peuvent fournir, à des fins thérapeutiques, à un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les éléments et produits du corps humain mentionnés au premier alinéa, les établissements ou les organismes autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en application de l'article L. 1243-2 et qui disposent pour ces éléments ou produits de l'autorisation de procédé de préparation et de conservation prévue à ce même article.
- ⑨ « Lorsque ces établissements ou organismes ne disposent pas de cette autorisation de procédé, ils communiquent à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les motifs pour lesquels cette autorisation n'est pas disponible, ainsi que, le cas échéant, les informations relatives à ce procédé. L'agence communique, sur demande, aux autorités de santé compétentes du pays destinataire les motifs expliquant qu'un établissement ou organisme ne dispose pas de l'autorisation de procédé.
- ⑩ « Lorsque l'agence a refusé l'autorisation de procédé mentionnée à l'article L. 1243-2 ou qu'elle estime, au vu des informations transmises qu'il y a un risque lié à la qualité ou à la sécurité du produit ou que les données transmises sont insuffisantes, elle peut interdire aux établissements ou organismes de fournir ces produits.
- ⑪ « II. - Seuls les établissements, organismes et personnes physiques mentionnées au premier alinéa du I peuvent importer, à des fins thérapeutiques, en provenance d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les éléments et produits du corps humain mentionnés au même alinéa. Ces établissements, organismes ou personnes physiques sont soumis à une autorisation d'importation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine.
- ⑫ « Seuls les établissements ou organismes autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application de l'article L. 1243-2 peuvent, à titre exceptionnel, être autorisés par cette agence à importer les éléments ou produits mentionnés au premier alinéa, à

l'usage personnel d'un ou plusieurs receveurs connus de ces établissements ou organismes et du fournisseur établi dans un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Ce type d'importation ne peut avoir lieu qu'une fois pour un même receveur.

- ⑬ « Seuls les établissements ou les organismes autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en application de l'article L. 1243-2 peuvent exporter, à des fins thérapeutiques, les éléments ou produits mentionnés au premier alinéa du I, à destination d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Ces établissements ou organismes sont soumis à une autorisation d'exportation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine.
- ⑭ « Les autorisations mentionnées au premier et au troisième alinéa précisent notamment l'activité, la catégorie de tissus et leurs dérivés ou de préparations de thérapie cellulaire importés ou exportés ainsi que, le cas échéant, les indications thérapeutiques reconnues. L'Agence de la biomédecine est informée des autorisations délivrées.
- ⑮ « III. - Par dérogation aux dispositions du premier et du troisième alinéa du II, des établissements ou organismes ne bénéficiant pas de l'autorisation d'exercer les activités d'importation ou d'exportation peuvent, dans des situations d'urgence, être autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine, à importer ou à exporter à des fins thérapeutiques, des tissus, leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, destinés à un patient. L'Agence de la biomédecine est informée des autorisations délivrées en application du présent alinéa. » ;
- ⑯ 2° Après l'article L. 1245-5, il est inséré un article L. 1245-5-1 ainsi rédigé :
- ⑰ « *Art. L. 1245-5-1. - I. -* Les établissements pharmaceutiques et les établissements autorisés au titre des articles L. 4211-9-1 et L. 4211-9-2 peuvent se procurer des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, lorsque ces éléments ou produits sont destinés à la fabrication de spécialités pharmaceutiques, de médicaments fabriqués industriellement ou de médicaments de thérapie innovante définis au 17° de l'article L. 5121-1, y compris lorsqu'ils sont destinés à être utilisés dans le cadre de recherches mentionnées à

l'article L. 1121-1. Ces mêmes établissements peuvent, pour la même finalité, fournir des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain à un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

⑱ « Les fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* peuvent se procurer des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, destinés à la fabrication de ces dispositifs. Ils peuvent, pour cette même finalité, fournir ces tissus, leurs dérivés ou cellules issus du corps humain à un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

⑲ « Seules peuvent se procurer des échantillons biologiques auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les personnes dont l'activité comporte des examens de biologie médicale, des examens d'anatomo-cytopathologie, des expertises judiciaires ou des contrôles de qualité ou d'évaluation, notamment de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. De même, seules ces personnes peuvent fournir ces échantillons à un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

⑳ « Seuls les organismes autorisés par le ministre chargé de la recherche peuvent se procurer auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, à des fins scientifiques, des tissus ou des cellules. De même, seuls ces organismes peuvent fournir, pour la même finalité, ces tissus ou cellules à un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

㉑ « II. - Les établissements pharmaceutiques et les établissements autorisés au titre des articles L. 4211-9-1 et L. 4211-9-2 qui importent des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain, en provenance d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen, destinés à la fabrication de spécialités pharmaceutiques, de médicaments fabriqués industriellement ou de médicaments de thérapie innovante définis au 17° de l'article L. 5121-1, y compris lorsqu'ils sont destinés à être utilisés dans le cadre de recherches mentionnées à l'article L. 1121-1, sont soumis à une autorisation d'importation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ces mêmes établissements peuvent, pour la même finalité, exporter ces tissus, leurs dérivés ou cellules issus du corps humain, à destination d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique.

- ②② « Les fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* peuvent importer d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain, destinés à la fabrication de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Ces mêmes fabricants peuvent, pour la même finalité, exporter ces tissus, leurs dérivés ou cellules issus du corps humain vers un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen.
- ②③ « Seules peuvent importer des échantillons biologiques d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les personnes dont l'activité comporte des examens de biologie médicale, des examens d'anatomo-cytopathologie, des expertises judiciaires ou des contrôles de qualité ou d'évaluation, notamment de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. De même, seules ces personnes peuvent exporter ces échantillons vers un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen.
- ②④ « Seuls peuvent importer des tissus et cellules à des fins scientifiques d'un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les organismes autorisés par le ministre chargé de la recherche. De même, seuls ces organismes peuvent, pour la même finalité, exporter ces tissus, leurs dérivés ou cellules vers un État non membre de l'Union européenne ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen. » ;
- ②⑤ 3° L'article 511-8-2 du code pénal est ainsi modifié :
- ②⑥ a) Après les mots : « le fait » sont insérés les mots : « de se procurer auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou de lui fournir ou » ;
- ②⑦ b) Les mots : « tissus, cellules et produits cellulaires à finalités thérapeutique, » sont remplacés par les mots : « des tissus, leurs dérivés, des cellules issus du corps humain et des préparations de thérapie cellulaires, » ;
- ②⑧ c) Les mots : « et L. 1245-5 » sont remplacés par les mots : « , L. 1245-5 et L. 1245-5-1 » ;
- ②⑨ 4° L'article L. 1272-8 du code de la santé publique est ainsi modifié :

- ③① a) Après les mots : « le fait » sont insérés les mots : « de se procurer auprès d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou de lui fournir ou » ;
- ③② b) Les mots : « tissus, cellules et produits cellulaires à finalités thérapeutique, » sont remplacés par les mots : « des tissus, leurs dérivés, des cellules issus du corps humain et des préparations de thérapie cellulaires, » ;
- ③③ c) Les mots : « et L. 1245-5 » sont remplacés par les mots : « , L. 1245-5 et L. 1245-5-1 ».

Fait à Paris, le 5 octobre 2016

Signé : MANUEL VALLS

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales et de la santé

Signé : MARISOL TOURAINE



ETUDE D'IMPACT

PROJET DE LOI

ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé

NOR : AFSP1622342L/Bleue-1

3 octobre 2016

Introduction générale

En application du II de l'article 166 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé le Gouvernement a été habilité à prendre par ordonnance des mesures visant à simplifier des procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le présent projet de loi procède à la ratification de l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'ANSM, qui doit permettre, dans un souci d'allègement de la charge de travail administratif pesant sur l'ANSM, de simplifier ou de supprimer des procédures, sans remettre en cause le respect de la sécurité sanitaire.

Par ailleurs, il prévoit à l'article 2, à titre expérimental, une obligation d'information des grossistes répartiteurs lesquelles doivent à déclarer à un tiers de confiance les quantités de médicaments qu'ils exportent et à l'article 3, des dispositions ayant pour objet de transposer la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE.

Table des matières

Article 2 - Obligation déclarative des grossistes répartiteurs.....	4
I – Etat des lieux	4
II – Objet de la disposition législative	5
III – Analyse des impacts de la mesure envisagée	6
IV - Modalités d’application de la mesure	6
Article 3 – Transposition de la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE	7
I – Etat des lieux	7
II – Objet de la disposition législative	7
III – Analyse des impacts de la mesure envisagée	8
IV - Modalités d’application de la mesure	10

Article 2 - Obligation déclarative des grossistes répartiteurs

I – Etat des lieux

Les grossistes-répartiteurs, qui achètent les médicaments en gros auprès des laboratoires pharmaceutiques et qui les distribuent dans les officines, ont la possibilité d'exporter. Ils doivent cependant fournir en priorités les officines, selon des règles contraignantes (avoir un stock de quinze jours, avoir à tout moment au moins 90% des références en stock etc.) Malgré ces obligations, et bien que les laboratoires affirment livrer les volumes nécessaires à l'approvisionnement du marché français, on constate une hausse importante des ruptures d'approvisionnement.

Il apparaît donc nécessaire, pour fluidifier la chaîne d'approvisionnement, de mieux estimer, en temps réel, les quantités de médicaments effectivement présentes sur le territoire : la connaissance des volumes globalement exportés permettrait de prévenir plus efficacement les tensions dues à des exportations trop importantes.

L'article 45 de la loi du 29 septembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a prévu une obligation déclarative des grossistes. Toutefois, cette disposition s'avère inapplicable.

En effet, la convention tripartite qui aurait dû permettre l'application de cette disposition n'a jamais pu être conclue. L'autorité de la concurrence a de plus indiqué que sa mise en œuvre poserait des difficultés au regard du droit de la concurrence et qu'il convenait d'anonymiser les données fournies par les grossistes. .

II – Objet de la disposition législative

L'article 2 propose d'expérimenter, pour une durée de trois ans, une obligation déclarative des grossistes répartiteurs concernant les quantités de médicaments qu'ils exportent.

Les grossistes répartiteurs devront ainsi déclarer à un organisme agissant en tiers de confiance (qui pourrait être la Caisse des dépôts et consignations ou encore la Chambre de commerce et de l'industrie de Paris, sondées récemment à cet effet), les quantités de médicaments et produits qu'ils ont exportés tout en garantissant aux grossistes-répartiteurs et aux laboratoires une parfaite neutralité et objectivité dans la mise en œuvre de ce mécanisme. Les quantités déclarées ne porteront que sur des médicaments et produits identifiés par arrêté du ministre chargé de la santé.

Il s'agit d'améliorer le suivi des ventes de médicaments à l'exportation

Le principe de déclaration des volumes exportés de la loi du 29 septembre 2011 est maintenu, mais ses modalités sont changées : au lieu de les définir par voie conventionnelle, les déclarations transiteront par un tiers de confiance, ce qui permet, en assurant une totale confidentialité des informations fournies par les différents opérateurs concernés, de respecter les principes du droit de la concurrence. En outre, cela garantit aux grossistes-répartiteurs et aux laboratoires une parfaite neutralité et objectivité dans la mise en œuvre de ce mécanisme.

L'article 2 modifie donc les articles L. 5123-1 du code de la santé publique et L. 245-6 du code de la sécurité sociale. Il prévoit par ailleurs que le Gouvernement présente au Parlement, dans un délai de un an à compter de la publication du décret mentionné dans cet article un rapport dressant le bilan de la mise en œuvre des dispositions prévues au présent article.

Ce bilan de la mesure devrait porter, au moins, sur deux objectifs :

- La réduction des ruptures d'approvisionnement, la mesure devant permettre aux laboratoires de renforcer les livraisons de produits faisant l'objet d'un export ;
- L'objectivation du lien entre export par les grossistes-répartiteurs et ruptures d'approvisionnement, les laboratoires et les grossistes-répartiteurs se renvoyant aujourd'hui la responsabilité des tensions d'approvisionnement constatées.

III – Analyse des impacts de la mesure envisagée

1) Impacts sanitaires

En renforçant le partage des informations entre acteurs de la chaîne de distribution du médicament, la mesure vient renforcer le système d'approvisionnement des officines et lutter contre les ruptures d'approvisionnement.

En effet, les laboratoires approvisionnent souvent les différents pays en fonction des volumes supposés nécessaires, avec une marge de sécurité. Les exports par les grossistes, nécessaires pour leur permettre de lisser leur stock, peuvent s'ils sont mal calibrés venir créer des difficultés d'approvisionnement. Les laboratoires pouvant suivre les volumes globalement exportés par les grossistes-répartiteurs, ils pourront si nécessaire ajuster les volumes livrés aux grossistes en amont des difficultés et éviter les ruptures temporaires d'approvisionnement dues à ces exportations.

2) Impacts économiques et financiers

Selon une étude d'IMS Heath pour la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA), les exportations parallèles représenteraient 4% du chiffre d'affaires total de l'industrie en Europe soit 5,4 Mds €. Les Entreprises du médicament (LEEM) estiment que ce chiffre s'appliquerait également au marché français, sur une base de 23,2Mds€ (chiffre d'affaires du médicament remboursable en ville, source : les dépenses de

santé en 2015 DREES). Parallèlement, les grossistes considèrent que ce phénomène concernerait en France 1,5 à 2% de leur chiffre d'affaires. Le Conseil de la Concurrence l'estimait pour sa part à 600M€ dans sa décision 05-D-72.

La déclaration des volumes exportés porterait donc sur une part marginale des volumes de médicaments gérés par les grossistes, sans impact financier direct. Les coûts administratifs de la déclaration seront limités, d'autant plus que seuls certains médicaments feront l'objet d'un suivi.

3) Impacts administratifs

L'impact administratif sera fonction du tiers de confiance mentionné au nouvel alinéa créé à la suite du troisième alinéa de l'article L. 5123-1 du code de la santé publique, qui sera désigné par décret en Conseil d'Etat.

IV - Modalités d'application de la mesure

1) Application dans le temps

Ces dispositions s'appliqueront dès la publication du décret d'application.

2) Textes d'application

Un décret d'application sera pris pour l'application de ces dispositions.

V - Consultations obligatoires

L'Agence centrale des organismes de sécurité sociale (ACOSS) sera consultée sur le présent projet de loi.

Article 3 – Transposition de la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE

I – Etat des lieux

Les tissus et les cellules qui sont le plus souvent importés répondent à une finalité thérapeutique de greffe ou d'administration (lorsqu'il s'agit d'un produit cellulaire transformé). Des tissus et des cellules peuvent également être importés à des fins scientifiques ou diagnostiques ou comme matériel de départ entrant dans la fabrication ultérieure de médicaments ou de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Les tissus et les cellules sont des produits sensibles sur le plan de la sécurité sanitaire. Ils nécessitent une sélection clinique et biologique préalable des donneurs afin d'éviter toute transmission de pathologies aux patients receveurs ainsi que des règles de préparation et de conservation rigoureuses permettant de garantir leur qualité, leur innocuité et leurs effets thérapeutiques. La vérification de ces exigences s'impose avec une particulière acuité lorsque ces produits sont importés de pays tiers régis par d'autres réglementations que celles des directives européennes qui s'appliquent en revanche dans tous les États membres et qui sont très sécuritaires.

Cette directive vise à encadrer les conditions de l'importation par les États membres de l'Union européenne de tissus et de cellules en provenance des pays tiers, domaine dans lequel des dérives étaient apparues.

La France encadre déjà les points essentiels de la directive UE/2015/566 à la fois sur le plan législatif (article L. 1245-5 du code de la santé publique) et réglementaire (articles R. 1245-1 à R. 1245-21 du code de la santé publique). Toutefois, outre les dispositions réglementaires précitées qui sont à compléter, il est également nécessaire d'amender l'article L. 1245-5 du code de la santé publique relatif aux conditions d'importation des tissus et des cellules afin d'y introduire trois nouvelles dispositions qui ne figurent pas dans le droit national.

II – Objet de la disposition législative

L'article 3 a pour objet de transposer la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE.

A ce titre, la directive UE/2015/566 impose des obligations aux États membres qui feront entrer ces produits dans l'UE :

- Elle définit les personnes publiques et privées pouvant importer des tissus et des cellules en provenance des pays tiers ;

- Elle pose le principe d'une autorisation obligatoire d'importation délivrée à ces personnes par les autorités compétentes des États membres et elle décline tous les éléments d'information dont l'autorité compétente a besoin pour délivrer cette autorisation y compris la documentation qui doit être tenue à la disposition de cette dernière ainsi que le contenu de l'accord écrit qui doit être passé entre l'établissement importateur de tissus et de cellules et son fournisseur du pays tiers (obligations et responsabilités respectives des parties au regard des exigences de qualité et de sécurité établies dans les directives tissus/cellules) ;
- Elle décline les conditions médico-techniques de cette autorisation qui concernent des exigences applicables à la fois à l'établissement importateur et aux procédés de préparation et de conservation des tissus ou des cellules mis en œuvre par le pays tiers ;
- Elle pose le principe que tout changement substantiel dans l'activité d'importation doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation.

Cette transposition conduit, par ailleurs, à clarifier l'ensemble des dispositions relatives aux échanges de tissus et de cellules.

III – Analyse des impacts de la mesure envisagée

1) Impacts juridiques

La transposition nécessite une clarification de l'ensemble des dispositions relatives aux échanges de tissus ou de cellules entre les États membres de l'Union européenne et entre les États membres de l'Union européenne et les pays tiers.

- a) La directive UE/2015/566 encadrant les importations en provenance des pays tiers, il convient de faire apparaître clairement dans le droit national une distinction entre :
 - Les échanges de tissus et cellules entre les États membres qui sont régis par la libre-circulation sous réserve de l'application des dispositions des trois directives relatives aux tissus et aux cellules ;
 - Les importations et exportations en provenance ou à destination des pays tiers qui sont régies par des autorisations délivrées par les autorités compétentes des États membres. Cela nécessite de changer la structuration de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique afin de faire apparaître cette distinction et d'opérer les mises en cohérence nécessaires, en ce qui concerne notamment les catégories de structures pouvant faire entrer des tissus et des cellules sur le sol national.
- b) Enfin, afin d'améliorer la lisibilité de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique, il est proposé de créer un article L. 1245-5-1 qui regroupe toutes les dispositions relatives aux conditions d'entrée dans notre pays de tissus et de cellules qui ne sont pas utilisés à des fins thérapeutiques immédiates, soit qu'ils répondent à des finalités

scientifiques ou de diagnostic, soit qu'ils constituent au moment de leur importation un matériel de départ utilisé pour fabriquer d'autres produits de santé (médicaments - dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

2) Impacts administratifs

L'impact en termes de dossiers supplémentaires à traiter pour l'ANSM est difficile à évaluer car on ignore le nombre d'établissements de santé, de cabinets libéraux et de fabricants de médicaments qui solliciteront une autorisation d'importation de tissus et de cellules. On peut toutefois estimer qu'il sera très faible pour les raisons suivantes :

- a) Le droit national prévoit d'ores et déjà que les établissements de santé et les praticiens des cabinets libéraux passent par un établissement autorisé à importer pour se fournir en tissus ou en cellules. La directive maintient, d'ailleurs, cette possibilité et il est fort probable que, pour des raisons pratiques, ils continueront à avoir recours à ces établissements pour se procurer les tissus ou les cellules dont ils ont besoin pour leurs patients ;
- b) L'autorisation d'importation de tissus et de cellules pour les fabricants de produits pharmaceutiques fera l'objet d'un nombre très limité de demandes et donc de dossiers supplémentaires à expertiser pour l'Agence. Très peu d'établissements pharmaceutiques s'investissent dans ce type de produits qui sont encore pour la plupart au stade des essais cliniques ; de plus, l'Agence maîtrise, d'ores et déjà, ce type d'importation qu'elle expertise et contrôle dans le cadre des dossiers de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique et de l'inspection de ces structures.

3) Impacts sociaux en termes de sécurité sanitaire

Les dentistes cliniciens de cabinets libéraux ainsi que les établissements de santé (cliniques ou centres hospitaliers pratiquant de la chirurgie orthopédique) qui importent des tissus et des cellules en provenance des pays tiers ont l'obligation d'être autorisés par l'ANSM pour cette activité d'importation. Les tissus osseux sont largement importés et la poudre d'os est souvent utilisée en chirurgie dentaire ; ces produits présentent un réel enjeu de sécurité sanitaire en raison de la fréquence de leur utilisation. Ces nouvelles dispositions constituent donc une garantie de sécurité sanitaire supplémentaire dès lors que la directive a ouvert à de nouveaux opérateurs la possibilité d'importer ce type de produits.

Les fabricants de médicaments (médicaments fabriqués industriellement innovants ou pas, médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement) qui importent des tissus et des cellules comme matériel de départ dans l'objectif de les transformer en médicament, ont l'obligation d'être autorisés à importer ces tissus ou ces cellules. Les activités de prélèvement, de don et de sélection clinique et biologique des donneurs sont dans le champ de la directive 2004/23/CE sur les tissus et les cellules et il convient de s'assurer que les règles prévues par cette directive qui s'appliquent à ces étapes en amont de la fabrication du produit, ont été scrupuleusement respectées : cette disposition constitue donc également une garantie de sécurité sanitaire supplémentaire.

Les établissements qui importent des tissus ou des cellules pour le compte de patients, ont l'obligation d'être autorisés à importer ces tissus ou cellules (par exemple, importation de

volets crâniens pour le compte personnel d'un citoyen français ayant dû subir dans un pays tiers une intervention chirurgicale intracrânienne et dont les soins vont se poursuivre à l'issue de son rapatriement sanitaire). Ce type d'importation, certes limité à de rares cas, évitera donc que des particuliers ne transportent eux-mêmes ce type de produits avec les risques sanitaires qui peuvent en découler.

IV - Modalités d'application de la mesure

1) Application dans le temps

Ces dispositions s'appliqueront dès la publication du décret d'application.

2) Textes d'application

Un décret modifiant les conditions et les modalités de délivrance des autorisations d'importation ou d'exportation de tissus ou de cellules en provenance ou à destination des pays tiers sera pris en application de ces dispositions.

CONSEIL D'ÉTAT

Section sociale

EXTRAIT DU REGISTRE DES DÉLIBÉRATIONS

N° 391.988

**ASSEMBLEE GENERALE DU JEUDI 29
SEPTEMBRE 2016**

NOR : AFSP1622342L

LE PROJET DE LOI

ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé

AVIS

1. Le Conseil d'Etat a été saisi, le 11 août 2016, d'un projet de loi ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé.
2. Ce projet de loi, qui a fait l'objet de trois saisines rectificatives les 20, 22 et 23 septembre 2016, comporte trois articles dont les objets sont très différents.
3. L'article premier ratifie, sans modification, l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le Conseil d'Etat n'a pas eu à formuler d'observation sur cet article.
4. L'article 2 comporte deux mesures modifiant à titre expérimental, sur le fondement de l'article 37-1 de la Constitution, et pour une durée de trois ans, d'une part, l'article L. 5123-1 du code de la santé publique, d'autre part, l'article L. 245-6 du code de la sécurité sociale, les modalités d'application et les sanctions financières en cas de manquement à ces dispositions dont les modalités seront fixées par décret en Conseil d'Etat.
5. L'étude d'impact transmise par le Gouvernement est apparue, pour cet article, très lacunaire, voire insuffisante, au regard des prescriptions de l'article 8 de la loi n° 2009-403 du 15 avril 2009 relative à l'application des articles 34-1, 39 et 44 de la Constitution, alors qu'une telle étude aurait été particulièrement précieuse pour l'examen de ces dispositions dont il est difficile pour cette raison d'apprécier la pertinence. Il incombe par conséquent au Gouvernement de l'améliorer de manière significative avant le dépôt du projet de loi sur le Bureau de la première assemblée saisie. Les insuffisances de l'étude sont telles qu'elles ont constitué l'un des motifs conduisant le Conseil d'Etat à ne pas retenir certaines des dispositions du projet.

6. La première mesure impose aux entreprises de vente en gros de spécialités pharmaceutiques de déclarer à une personne morale, agissant en qualité de tiers de confiance, les quantités de certains médicaments et produits, dont la liste est fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé, qu'elles ont acquis au prix dit « réglementé » mentionné au 1° de l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale ou à l'article L. 162-38 du même code et qui ne sont pas consommés au sein du système de santé français, mais exportés vers d'autres Etats de l'Union européenne.
7. Le Conseil d'Etat considère qu'une telle mesure, qui s'inscrit dans le cadre d'une expérimentation, répond à l'objectif d'intérêt général de protection de la santé, en permettant une meilleure régulation de la distribution des médicaments et produits de santé et une sécurité renforcée de la chaîne d'approvisionnement sur le territoire français, sous réserve que la transmission aux laboratoires des informations relatives aux volumes exportés par les entreprises de vente en gros ne les conduisent pas à exercer à l'encontre de celles-ci, pour limiter leur concurrence, des contingentements excessifs, prohibés par le droit de l'Union européenne et, en particulier, la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne.
8. La seconde mesure de l'article 2 prévoit que les exploitants titulaires de l'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique perçoivent, pour les médicaments et produits déclarés au tiers de confiance, un complément de prix versé par les entreprises de vente en gros de spécialités pharmaceutiques. Ce complément de prix est égal à la différence entre le prix de référence défini en fonction des prix publiés dans les pays de l'Union européenne pour lesquels les prix de détail ne sont pas réglementés et le prix réglementé français auquel doivent vendre les laboratoires pharmaceutiques, mentionné au 1° de l'article L. 162-17-4 et à l'article L. 162-38 du code de la sécurité sociale. Ce montant est diminué de la marge brute hors taxe maximum que les entreprises de vente en gros de spécialités pharmaceutiques sont autorisées à percevoir en application de l'article L. 162-38 du code de la sécurité sociale.
9. Le Conseil d'Etat constate que la lutte contre le risque de pénurie de médicaments et de produits de santé sur le territoire national, objectif d'intérêt général, est déjà assurée par d'autres moyens, notamment par des obligations de service public très strictes que doivent respecter les grossistes-répartiteurs, obligations renforcées depuis la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé et le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. L'instauration d'un tel complément de prix, présenté comme devant limiter la concurrence par les prix des entreprises de vente en gros face aux laboratoires pharmaceutiques, constitue une mesure d'effet équivalent à une restriction à l'exportation, prohibée par l'article 35 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Cette mesure n'est ni justifiée par l'un des objectifs d'intérêt général limitativement énumérés à l'article 36 du Traité, ni par l'une des exigences impératives d'intérêt général telles que définies par la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne, ni a fortiori proportionnée. En conséquence, le Conseil d'Etat rejette cette obligation nouvelle mise à la charge des entreprises de vente en gros de spécialités pharmaceutiques.

10. L'article 3 a pour objet d'achever la transposition de la directive UE/2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 relative à la mise en œuvre de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, en ce qui concerne les procédures de vérification des normes de qualité et de sécurité des tissus et des cellules importés équivalentes à celles de la directive 2004/23/CE. Il procède à la réécriture de l'article L.1245-5 du code de la santé publique, crée un nouvel article L. 1245-5-1 dans le même code, et met en cohérence la rédaction des dispositions pénales de l'article 511-8-2 du code pénal et de l'article L. 1272-8 du code de la santé publique avec la terminologie de l'Union européenne.
11. Le Conseil d'Etat considère que ces dispositions assurent une transposition fidèle de la directive UE/2015/566 précitée et ne formule donc pas d'observations sur cet article.

Cet avis a été délibéré et adopté par l'Assemblée générale du Conseil d'État dans sa séance du jeudi 29 septembre 2016.