

DECRET

**Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)**

NOR: SPSP9500721D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et du ministre délégué à la santé, porte-parole du Gouvernement,

Vu la directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments;

Vu le règlement (CEE) no 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments;

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 567-2 et les articles L. 605 (10o) et L. 658-11, modifiés en dernier lieu par l'article 21 de la loi no 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social;

Vu la loi no 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique, notamment son article 3;

Vu le décret no 69-104 du 3 février 1969 portant règlement d'administration publique pour l'application des articles 2, 3 et 5 de la loi no 67-1176 du 28 décembre 1967, notamment son article 2;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète:

Art. 1er. - Le chapitre II bis du titre II du livre V du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes:

<< Chapitre II bis  
<< Pharmacovigilance  
<< Section 1  
<< Règles générales de pharmacovigilance  
<< 1. Dispositions générales

<< Art. R. 5144-1. - La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret no 69-104 du 3 février 1969.

<< La présente section définit des règles générales relatives à la pharmacovigilance exercée sur l'ensemble des médicaments et produits visés au précédent alinéa. Ces règles s'appliquent à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang et sur les autres médicaments d'origine humaine sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 11o de l'article L. 605.

<< Art. R. 5144-2. - La pharmacovigilance comporte:

<< - le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant;

<< - l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention;

<< - la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.

5144-1.

<< L'exercice de la pharmacovigilance peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit,

ainsi que des informations relatives à la fabrication, à la conservation, à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients de ce médicament ou produit.

<< Art. R. 5144-3. - La pharmacovigilance s'exerce:

<< - pour les médicaments et produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 601, après la délivrance de cette autorisation;

<< - pour les médicaments mentionnés à l'article L. 601-2, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation;

<< - pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 601-3,

après l'enregistrement prévu par cet article;

<< - pour les produits mentionnés à l'article L. 658-11, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article.

<< Art. R. 5144-4. - Pour l'application du présent chapitre, on entend par: << - effet indésirable: une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit;

<< - effet indésirable grave: un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation;

<< - effet indésirable inattendu: un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128;

<< - mésusage: une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128, à l'exclusion de l'usage abusif.

## << 2.Organisation de la pharmacovigilance << 1.Système national de pharmacovigilance

<< Art. R. 5144-5. - Il est institué un système national de pharmacovigilance.

<< Ce système comprend:

<< - l'Agence du médicament;

<< - la Commission nationale de pharmacovigilance, mentionnée à l'article R. 5144-9, et son comité technique, prévu à l'article R. 5144-12;

<< - les centres régionaux de pharmacovigilance mentionnés à l'article R.

5144-14;

<< - les membres des professions de santé et les entreprises ou organismes mentionnés aux articles R. 5144-19 à R. 5144-21, ainsi que les pharmacies à usage intérieur mentionnées à l'article L. 595-1.

## << 2.Rôle de l'Agence du médicament

<< Art. R. 5144-6. - L'Agence du médicament assure la mise en oeuvre du système national de pharmacovigilance. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par le présent chapitre.

<< Elle reçoit les déclarations et les rapports qui sont adressés à son directeur général, en application de l'article R. 5144-20, par les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1, ainsi que les informations qui lui sont transmises, en application de l'article R. 5144-14, par les centres régionaux de pharmacovigilance.

<< Le directeur général de l'agence peut demander aux centres régionaux de pharmacovigilance de mener à bien toutes enquêtes et tous travaux de pharmacovigilance.

<< Il peut également demander aux centres antipoison mentionnés à l'article L. 711-9 de lui fournir les informations et d'effectuer les études qu'il estime utiles dans un but de pharmacovigilance.

<< Les entreprises et organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 doivent, sur demande motivée du directeur général de l'agence, fournir toute information mentionnée au second alinéa de l'article R. 5144-2 ou effectuer toutes enquêtes et tous travaux concernant les risques d'effets indésirables que ces médicaments ou produits sont susceptibles de présenter. Les informations, enquêtes ou travaux ainsi demandés doivent être nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance.

<< Art. R. 5144-7. - Après exploitation des informations recueillies, le directeur général de l'Agence du médicament prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 et pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à leur emploi, ou saisit les autorités compétentes.

<< Art. R. 5144-8. - Le directeur général de l'Agence du médicament informe l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments de tout effet indésirable grave concernant un médicament qui lui a été déclaré ou notifié, au plus tard quinze jours après cette déclaration ou cette notification.

<< Le cas échéant, il informe dans le même délai l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament ou le produit concerné.

### << 3. Commission nationale de pharmacovigilance

<< Art. R. 5144-9. - Il est institué auprès du ministre chargé de la santé une Commission nationale de pharmacovigilance dont la mission est:

<< 1o D'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1;

<< 2o De donner un avis au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence du médicament sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments et produits;

<< 3o De proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence du médicament les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

<< Art. R. 5144-10. - I. - La Commission nationale de pharmacovigilance comprend:

<< 1o Quatre membres de droit:

<< Le directeur général de la santé ou son représentant;

<< Le directeur général de l'Agence du médicament ou son représentant;

<< Le directeur des hôpitaux ou son représentant;

<< Le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant.

<< 20 Trente et un membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans:

<< - onze cliniciens dont au moins trois médecins généralistes;

<< - dix pharmacologues ou toxicologues;

<< - trois pharmaciens hospitaliers;

<< - un pharmacien d'officine;

<< - une personnalité scientifique proposée par le ministre chargé de la consommation;

<< - une personnalité compétente en matière de pharmacovigilance exercée dans les entreprises exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1;

<< - un médecin choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de médecine;

<< - un pharmacien choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de pharmacie;

<< - deux personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmaco-épidémiologie.

<< Trente et un suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires. Ils remplacent ces derniers en cas d'empêchement. Ils leurs succèdent s'il se produit une vacance en cours de mandat, pour la durée du mandat restant à courir.

<< Le président et le vice-président sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission. Le vice-président supplée le président en cas d'empêchement.

<< La commission a la faculté d'entendre toute personne qualifiée. Elle peut faire appel à des rapporteurs et à des experts consultants désignés par le directeur général de l'Agence du médicament après avis du président de la commission.

<< II. - Les membres de la commission doivent, lors de leur nomination,

adresser au directeur général de l'Agence du médicament une déclaration mentionnant les liens directs ou indirects qu'ils peuvent avoir avec les entreprises dont les produits sont susceptibles de faire l'objet d'une évaluation par la commission. Ils s'engagent à signaler toute modification concernant ces liens.

<< Les membres de la commission ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni au vote s'ils ont un intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée.

<< Art. R. 5144-11. - Sans préjudice du secret professionnel auquel peuvent être astreints, dans les conditions prévues à l'article 226-13 du code pénal, les membres, les rapporteurs et les experts de la commission, les délibérations de celle-ci sont confidentielles.

<< Art. R. 5144-12. - Sauf cas d'urgence, les travaux de la commission nationale sont préparés par un comité technique présidé par le président de la commission nationale ou, en son absence, par le vice-président.

<< Le comité comprend les membres de droit de la commission nationale et un représentant de chacun des centres régionaux de pharmacovigilance.

<< Il est chargé:

<< - de coordonner la collecte des informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1;

<< - d'évaluer les informations collectées;

<< - de coordonner, de recenser et d'évaluer les enquêtes et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux entreprises ou organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R.

5144-1.

<< Le comité peut faire appel pour tout ou partie de ses travaux aux experts mentionnés au I de l'article R. 5144-10.

<< Art. R. 5144-13. - Le secrétariat de la commission nationale et celui du comité technique sont assurés par l'Agence du médicament.

#### << 4. Centres régionaux de pharmacovigilance

<< Art. R. 5144-14. - Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés:

<< 1o De recueillir les déclarations que doivent leur adresser, en application de l'article R. 5144-19, les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens;

<< 2o De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent l'exécution du service public hospitalier ou sont associés à son fonctionnement;

<< 3o De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé;

<< 4o De transmettre au directeur général de l'Agence du médicament les informations recueillies en application des 1o, 2o et 3o, celles qui concernent des effets indésirables

graves devant lui être transmises sans délai;

<< 5o De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'Agence du médicament une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables;

<< 6o De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1.

<< Art. R. 5144-15. - Les centres régionaux de pharmacovigilance doivent en outre, sur leur territoire géographique d'intervention:

<< - contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les membres des professions de santé et en participant à leur formation,

<< - remplir une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements de santé, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur de ces établissements,

<< - porter à la connaissance des instances compétentes en matière de pharmacodépendance les constatations d'usage abusif ou détourné d'un médicament.

<< Ils doivent, au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés,

donner avis et conseils en matière de pharmacovigilance aux membres des professions de santé et aux patients, participer aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement.

<< Art. R. 5144-16. - Les centres régionaux de pharmacovigilance sont agréés par arrêtés du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament. L'arrêté agréant un centre détermine son territoire d'intervention.

<< Pour être agréés, les centres régionaux de pharmacovigilance doivent être constitués au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un établissement public de santé, sous la forme d'une unité fonctionnelle ou, si l'établissement a fait usage de la faculté prévue par l'article L. 714-25-2, d'une unité distincte.

<< Le responsable du centre doit être un médecin formé à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique.

<< L'agrément mentionné au premier alinéa peut être retiré en cas de non-respect des dispositions du présent chapitre.

<< Les modalités de fonctionnement des centres régionaux de pharmacovigilance, notamment les conditions dans lesquelles ils accomplissent les missions qui leur sont

confiées par l'Agence du médicament, ainsi que la désignation de leurs représentants au comité technique mentionné à l'article R. 5144-12, font l'objet de conventions conclues entre le directeur général de l'Agence du médicament et les établissements de santé dans lesquels les centres sont agréés. Ces conventions doivent respecter les dispositions du présent chapitre et être conformes à une convention type établie par un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament. Elles sont communiquées pour information au ministre chargé de la santé.

#### << 5. Dispositions diverses

<< Art. R. 5144-17. - Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 doit se doter d'un service de pharmacovigilance. Le nom du responsable de ce service, médecin ou pharmacien, doit être communiqué à l'Agence du médicament par le pharmacien responsable de l'entreprise ou de l'organisme.

<< Le service est chargé de recueillir l'ensemble des informations portées à la connaissance de l'entreprise ou de l'organisme et relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits qu'il exploite, de préparer les déclarations et rapports mentionnés à l'article R. 5144-20 et de veiller à ce que les demandes du directeur général de l'Agence du médicament mentionnées au dernier alinéa de l'article R. 5144-6 trouvent une réponse complète et rapide.

<< Art. R. 5144-18. - Les centres régionaux de pharmacovigilance et les services de pharmacovigilance des entreprises ou organismes exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 sont soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament.

#### << 3. Obligations de signalement

<< Art. R. 5144-19. - Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

<< De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

<< Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

<< Art. R. 5144-20. - L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 doit déclarer immédiatement au directeur général de l'Agence du médicament tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament ou produit qui lui a été signalé,

notamment par les personnes mentionnées à l'article L. 551-7 qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments.



<< L'entreprise ou l'organisme mentionné ci-dessus transmet au directeur général de l'Agence du médicament un rapport présentant la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produits qu'il exploite:

<< - immédiatement sur demande;

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

<< - annuellement les trois années suivantes, puis tous les cinq ans.

<< Art. R. 5144-21. - Les modalités des déclarations et du rapport de synthèse mentionnés aux articles R. 5144-19 et R. 5144-20 sont déterminées par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament.

<< Art. R. 5144-22. - Les obligations de déclaration et de signalement prévues par la présente section s'appliquent sans préjudice de celles que prévoit, pour les médicaments autorisés par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, le règlement (CEE) no 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993. >>

Art. 2. - L'article R. 5142-26 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 3. - Les centres régionaux de pharmacovigilance existant à la date de publication du présent décret disposent d'un délai de six mois à compter de cette date pour déposer un dossier à l'Agence du médicament en vue d'obtenir l'agrément prévu à l'article R. 5144-16 du code de la santé publique.

Les centres qui auront présenté cette demande dans ce délai pourront continuer à fonctionner conformément aux conventions existantes, conclues entre le directeur général de l'Agence du médicament et les établissements de santé dans lesquels ils sont implantés, jusqu'à l'intervention soit de l'arrêté d'agrément et de la convention les concernant prévus à l'article R. 5144-16 du code de la santé publique, soit du refus exprès d'agrément, et au plus tard jusqu'à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la publication du présent décret.

Art. 4. - Les dispositions du I de l'article R. 5144-10 du code de la santé publique, relatives à la composition de la Commission nationale de pharmacovigilance, ne sont applicables qu'à compter du 1er juillet 1995.

Art. 5. - Il est inséré au paragraphe 3 de la section I du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique, après l'article R. 5115-11, un article R. 5115-12 ainsi rédigé:

<< Art. R. 5115-12. - Lorsque le pharmacien responsable d'une entreprise ou d'un organisme fabricant ou exploitant un médicament ou produit mentionné à la présente section a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments ou de produits, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il doit immédiatement en faire la déclaration au directeur général de l'Agence du médicament. >>

Art. 6. - Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et le ministre délégué à la santé, porte-parole du Gouvernement, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 13 mars 1995.

EDOUARD BALLADUR

Par le Premier ministre:

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,

de la santé et de la ville,

SIMONE VEIL

Le ministre délégué à la santé,  
porte-parole du Gouvernement,  
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY