Avis aux demandeurs de « blue box » - AMM centralisées

PUBLIÉ LE 25/02/2022 - MIS À JOUR LE 29/05/2026

English version

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) centralisées sont octroyées par la Commission européenne, après évaluation coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ces AMM sont directement applicables au niveau national (il n'y a pas de notification de l'AMM par les autorités compétentes nationales). Les médicaments ainsi autorisés comportent donc un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage strictement identiques dans tous les Etats membres de l'UE, traduits dans chaque langue nationale.

Dans ce contexte, il est prévu que chaque Etat membre puisse demander que certaines mentions d'étiquetage supplémentaires, propres à sa réglementation nationale, soient apposées par le titulaire de l'AMM sur le conditionnement extérieur, au sein d'un cadre bleu (« blue box »).

En France, les mentions nationales supplémentaires suivantes doivent apparaître au sein de ce cadre bleu : numéro national d'identification administrative (code CIP), conditions de prescription et de délivrance (CPD) et phrases types associées (substances vénéneuses), pictogrammes relatifs à la conduite automobile, aux effets tératogènes ou fœtotoxiques du médicament ou à sa phototoxicité.

Les mentions exactes devant être apposées au sein de la "blue box" de chaque médicament mis sur le marché français sont fixées par l'ANSM à la demande du titulaire de l'AMM et lui sont notifiées.

Références

- Articles 57 et 62 de la Directive 2011/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- Articles R. 5121-53, R.5121-36, R.5121-77 à R. 5121-96, R. 5121-138, R. 5121-139, R. 5132-15, R.5132-25 du code de la santé publique (CSP) ;
- Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union, Notice to applicants Volume 2C, April 2021.

Modalités de dépôt et contenu du dossier de demande de « blue box »

La demande est effectuée par le titulaire ou futur titulaire de l'AMM, son représentant local (tel que mentionné à l'annexe IIIB de l'AMM), l'exploitant qu'il a mandaté pour la mise sur le marché français ou un tiers ; dans ces deux derniers cas, une déclaration ou une délégation de pouvoir du titulaire en ce sens doit être jointe au dossier de demande.

La demande peut être effectuée dès l'obtention d'un avis favorable du CHMP ou dès l'obtention d'un avis favorable ou d'un accusé de réception de l'EMA dans le cas des modifications d'AMM non soumises à l'approbation du CHMP.

Le dossier doit être transmis par voie électronique uniquement, à l'adresse :drd@ansm.sante.fr
Le titre du message électronique doit comporter la mention BLUE BOX et le nom du médicament.

Le dossier comprend :

- **une lettre de demande**, incluant le cas échéant :
  - une proposition argumentée de libellé de conditions de prescription et de délivrance (CPD) notamment pour les médicaments soumis à prescription médicale restreinte et/ou spéciale (cf. rubrique 4.2 du RCP et rubrique B de l'annexe II et articles R.5121-77 à R.5121-96 du code de la santé publique) ;
  - la liste des présentations destinées à être commercialisées en France pour lesquelles un code CIP est demandé,

précisant le circuit de distribution envisagé (ville et/ou hôpital) ;

- la disponibilité actuelle éventuelle du médicament en France dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), d'autorisations d'accès précoce (AAP) ou d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) ;

- **la date de l'octroi de l'AMM** par la Commission européenne ;
- **en l'absence d'AMM, l'avis du CHMP ou de l'EMA incluant l'annexe A** (liste, N°EU et description des présentations) **et les projets d'annexes I à IIIB de l'AMM**, en anglais ou en français si disponibles ;
- **pour les nouvelles AMM ou les modifications d'AMM ayant un impact sur la composition en excipients du médicament : la composition quantitative en excipients ;**
- **la désignation, par le titulaire ou par son représentant local, de l'entreprise qui sera chargée des opérations d'exploitation du médicament en France** au sens du 3° de l'article R. 5124-2 du CSP (vente en gros, cession à titre gratuit, publicité, information, pharmacovigilance, suivi des lots) ; si cette entreprise est située dans un autre Etat membre, fournir l'autorisation d'activité délivrée par l'autorité compétente (ou tout document équivalent). Si aucune entreprise n'est mandatée pour l'exploitation du médicament en France au moment de la demande, cette désignation sera transmise ultérieurement, avant la mise sur le marché français, par voie dématérialisée à l'adresse ci-dessus indiquée ; par la suite, toute modification de ce dispositif devra être signalée à l'ANSM selon les mêmes modalités.
  Pour rappel, dans tous les cas, une personne de référence en pharmacovigilance en France doit être désignée conformément au 2ème alinéa de l'article R. 5121-164 du CSP, par voie dématérialisée

Modalités et délais d'instruction des demandes

A réception d'un dossier complet, l'ANSM traite les demandes dans un délai de l'ordre d' 1 mois en général ; ces délais peuvent être raccourcis ou allongés en fonction de la complexité du dossier (pour la détermination des CPD notamment) ou de l'urgence éventuelle (ATU/AAP/AAC en cours notamment).

A l'issue de ce délai, l'ANSM transmet au demandeur un projet pour commentaires. Dès réception de la réponse du demandeur, en l'absence de commentaires de fond, les éléments de la « blue box » sont notifiés au titulaire de l'AMM et au représentant local ou à l'exploitant s'il est à l'origine de la demande, par voie électronique. En cas de commentaires de fond et après analyse des compléments d'information fournis, un nouveau projet est transmis au demandeur.

La notification finale comporte également la décision de l'ANSM concernant l'inscription éventuelle du médicament sur la liste mentionnée à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique (dite « liste de rétrocession »).

Informations complémentaires

Sauf difficultés ou questions nationales, les projets de conditionnements extérieur et primaire, et le projet de notice, ne sont pas transmis à l'ANSM dans la mesure où ils sont d'ores et déjà soumis et examinés par l'EMA.

Toutefois, concernant les médicaments ayant des effets tératogènes ou fœtotoxiques, un exemplaire du conditionnement extérieur sur lequel est apposé le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du CSP est transmis à l'ANSM pour information lors de la déclaration de commercialisation de chaque présentation, selon les modalités précisées à l'adresse suivante : https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-la-commercialisation-dun-medicament-et-lapposition-du-pictogramme-femmes-enceinte

Les présentations destinées au circuit officinal et hospitalier sont identifiées par un code CIP de la série « 300 » (exemple : 34009 306 236 5 4) ; les présentations destinées au seul circuit hospitalier (médicaments réservés à l'usage hospitalier ou grands conditionnements, de plus d'un mois de traitement) sont identifiées par un code CIP de la série « 500 » (exemple : 34009 501 236 5 4).

Les conditionnements trimestriels (3 mois de traitement) sont acceptés en officine, en complément des conditionnements mensuels, pour les traitements dont le profil de sécurité d'emploi est connu et indiqués dans les pathologies chroniques suivantes : hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète et ostéoporose. Pour les autres traitements, les demandes éventuelles doivent être accompagnées d'un argumentaire clinique portant d'une part, sur l'adéquation du conditionnement aux modalités générales de traitement prévues par l'AMM et, d'autre part, sur la sécurité d'emploi, au regard de la toxicité immédiate ou à moyen/long terme de la substance active.

Les transferts de titulaire, représentant local ou exploitant ne nécessitent pas la notification d'une nouvelle « blue box » par l'ANSM, la décision initiale demeurant valide.

Notice to applicants regarding blue box - Centralised marketing authorisations

Centralised marketing authorisations (MA) are granted by the European Commission, after a coordinated assessment by the European Medicines Agency (EMA). These MA are directly applicable at the national level (there is no notification of the MA by the national competent authorities). The medicines thus authorised have strictly identical summary of the characteristics of the product (SmPC), package leaflet and labelling in all EU member states, translated into each national language.

In this context, according to the article 57 of Directive EC/2001/83 as amended, each Member State may require certain additional labelling references, specific to its national regulations, which will have to be affixed by the MA holder on outer packaging, in a boxed area (the so-called "blue box").

In France, the following additional national mentions must appear within this blue framework: national administrative identification number (CIP code), legal status (CPD) and associated standard sentences (poisonous substances regulation), pictograms relating to driving or to the teratogenic or fetal effects or to phototoxic effects of the drug.

Thus, the exact mentions to be affixed within the "blue box" of each medicinal product marketed in France are set by the ANSM at the MA holder's request and are notified to him.

References

- Articles 57 and 62 of the European Parliament and Council Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended;
- Articles R.5121-53, R.5121-36, R.5121-77 to R.5121-96, R.5121-138, R.5121-139, R.5132-15, R.5132-25 of the French Public Health Code (CSP);
- Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union, Notice to applicants Volume 2C, April 2021.

Application requirements

The application is made by the MA holder (MAH) or future MAH, its local representative (if specified in the ANNEX IIIB of the MA), the operator mandated by the MAH which will operate the placing of the product on the French market or a third party; in the latter two cases, a statement or a power of attorney from the MAH to do so must be attached to the application file.

The application can be submitted as soon as a favourable opinion is issued by the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for human use (CHMP) or as soon as a favourable opinion or acknowledgement by the EMA is issued in the case of MA variations not subject to CHMP approval.

The file must be sent electronically to:drd@ansm.sante.fr
The title of the e-mail should bear the words "BLUE BOX" and the name of the medicinal product.

The file should include:

- **a cover letter**, including:
  - a comprehensive proposal for the wording of prescription and dispensing conditions (CPD), particularly for medicines subject to restricted and/or special medical prescription (see the section 4.2 of the SmPC and the section B of Annex II and articles R.5121-77 to R.5121-96 of the French Public Health code) ;
  - the list of presentations intended to be marketed in France for which national administrative identification numbers (CIP codes) are requested, specifying the proposed distribution channel (city and/or hospital);
  - the current possible availability of the medicinal product in France under Temporary Use Authorisation (ATU), Early Access Authorisation (AAP) or Compassionate Access Authorisation (AAC) ;
- the date of grant of the MA by the European Commission;
- in the absence of a MA, **the CHMP opinion or the EMA opinion including Annex A** (list, EU number(s) and description of presentations) and the **MA Annexes I to IIIB projects**, in English or in French if available;
- **for initial MA or MA variations that impact the composition of the drug's excipients: quantitative**

composition in excipients ;

- **the designation, by the MAH or by its local representative, of the company that will operate the placing of the product on the French market**, and especially the activities described in the article R. 5124-2 (3°) of the Public Health Code (wholesale, free sale, advertising, information, pharmacovigilance, batch follow-up).
- If this company is located in another Member State, the authorisation of activity issued by the concerned competent authority (or any equivalent document) should be provided. If no company is mandated to operate the placing of the product on the French market at the time of the application, this designation will be transmitted at a later date, by email to the address above indicated, before the marketing of the medicinal product in France. Then, any modification of this organisation must be notified to the ANSM.
  For reminder, in all cases, a local person responsible for pharmacovigilance in France must be designated according to the 2nd paragraph of Article R. 5121-164 of the same code, in dematerialised form.

Methods and time needed to complete the evaluation of the submitted file:

Upon receipt of a complete file, the ANSM processes applications within a period of 1 month in general; these deadlines can be shortened or lengthened depending on the complexity of the file (in particular regarding the determination of CPD) or the possible emergency (in particular ATU/AAP/AAC in progress).

At the end of this period, the ANSM sends a draft “blue box” to the applicant for comment. Upon receipt of the applicant's response, in the absence of substantive comments, the “blue box” is notified in electronic format to the MAH and to the local representative or to the company which will operate the placing of this product on the French market if it originates the request. In the case of substantive comments and after analysis of these additional information provided, a new draft is forwarded to the applicant.

The final notification also includes the decision of the ANSM concerning the possible inclusion of the medicinal product on the list mentioned in article L.5126-6 of the Public Health Code (known as the "retrocession list").

Additional information

ANSM does not at this time, process applications from companies for the transfer list, nor does it assign UCD codes.

Barring national difficulties or national issues, outer and primary packaging mock-up and the draft notice, should not be forwarded to the ANSM as they are already submitted and reviewed by the EMA.

However, for medicinal products with teratogenic or fetototoxic effects, the mock-up of the outer packaging on which the pictogram mentioned in the section III of the article R.5121-139 of the French Public Health Code is placed shall be sent to the ANSM for information when declaring the marketing of each presentation, in accordance with the terms specified at the following address: https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-la-commercialisation-dune-presentation-dune-specialite-et-ou-lapposition-du-pictogramme-femmes-enceintes

Presentations for the officinal (pharmacies) and hospital channel are identified by a CIP code in the "300" series (example: 34009 306 236 5 4); presentations for hospital use only (drugs reserved for hospital use or large packages, more than one month of treatment) are identified by a CIP code of the "500" series (example: 34009 501 236 5 4).

Quarterly packagings (3 months of treatment) are accepted in pharmacies, in addition to monthly packagings, for treatments with well-known security profile and with therapeutic indications in the following chronic conditions: high blood pressure, dyslipidemia, diabetes and osteoporosis. For other treatments, potential requests must be accompanied by a clinical argument on, on one hand, the adequacy of the packaging with the general treatment modalities provided by the MA and, on the other hand, the security profile, in terms of the immediate or medium-term toxicity of the active substance.

Transfers of MA from one MAH to another one, modifications of local representatives or of operators do not require notification of a new "blue box" by the ANSM, as the original decision remains valid.