

**Avis aux demandeurs
d'autorisations d'importation parallèle en France
de spécialités pharmaceutiques à usage humain**

Table des matières

INTRODUCTION	3
A – CONDITIONS DE DELIVRANCE DE L'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE ET DEROULEMENT DE LA PROCEDURE EN TERMES D'ECHANGES D'INFORMATIONS AVEC L'ANSM (ARTICLES R. 5121-115 A R. 5121-123, R. 5121-125, R. 5121-128, R. 5121-129 ET R. 5121-131 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE)	5
I – DEMANDE INITIALE D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE (AIP)	5
<i>I.1 – Conditions auxquelles doit satisfaire la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France</i>	5
I.1.1 – Contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise	5
I.1.2 – Différences par rapport au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France	5
I.1.3 – Etiquetage et notice.....	5
I.1.3.1 – Etiquetage	5
I.1.3.2 – Notice	6
I.1.4 – Classement dans les catégories de prescription mentionnées à l'article R. 5121-36 du Code de la santé publique.....	6
I.2 – Contenu du dossier de demande d'autorisation d'importation parallèle.....	6
I.3 – Soumission de procédés types de modification du conditionnement.....	6
I.4 – Modalités d'information du demandeur de l'AIP par le Directeur général de l'ANSM, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision, et information transmise au titulaire de l'AMM de la spécialité autorisée en France	7
II – DEMANDE DE RENOUELEMENT QUINQUENNAL DE L'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE ..	8
II.1 – Contenu du dossier de demande de renouvellement quinquennal de l'Autorisation d'Importation Parallèle	8
II.2 – Modalités d'information du demandeur par le Directeur général de l'ANSM, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision.....	9
III – DEMANDE DE MODIFICATION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE ET LE CAS ECHEANT DE LA DECISION AFFERENTE.....	9
B – OBLIGATIONS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE (ARTICLES R. 5121-124, R. 5121-127 ET R. 5121-129 A R. 5121-131 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE)	10
C – MECANISME SPECIFIQUE LIE AUX DROITS DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE....	13
D – TAXES	15
E – MODALITES DE DEPOT DU DOSSIER DE DEMANDE, DE RENOUELEMENT OU DE MODIFICATION D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE.....	15
ANNEXE I : DEMANDE D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	16
ANNEXE II : DEMANDE DE RENOUELEMENT QUINQUENNAL D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
ANNEXE III : DEMANDE DE MODIFICATION D'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	25
ANNEXE IV : MODELE DE TABLEAU DE SUIVI DES LOTS DES SPECIALITES IMPORTEES PARALLELEMENT	28

Introduction

Les articles R. 5121-115 à R. 5121-132 du Code de la santé publique (CSP) encadrent les opérations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques et déterminent les obligations qui incombent au titulaire de l'autorisation d'importation parallèle (AIP).

Les importations parallèles sont soumises à autorisation préalable délivrée par le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Ces dispositions réglementaires prévoient ainsi une procédure spécifique pour la délivrance d'une AIP en vue d'une mise sur le marché en France d'une spécialité pharmaceutique :

- Provenant d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen dans lequel elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'autorité nationale compétente,
- Dont la composition quantitative et qualitative en substances actives et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont identiques à ceux d'une spécialité pharmaceutique ayant obtenu une AMM délivrée par le Directeur général de l'ANSM.

Toutefois, la spécialité importée peut comporter des excipients différents de ceux de la spécialité ayant obtenu l'AMM délivrée par l'ANSM ou les mêmes excipients en quantité différente de celle contenue dans cette spécialité, sous réserve que cette différence n'ait aucune incidence thérapeutique et qu'elle n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

L'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans. Elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.

Elle peut être suspendue ou retirée lorsqu'il apparaît :

- Que la spécialité pharmaceutique ne satisfait plus aux conditions de l'autorisation, ou lorsque l'AMM de la spécialité ayant obtenu l'AMM en France fait l'objet d'une suspension ou d'un retrait pour des motifs qui s'appliquent également à la spécialité bénéficiant de l'AIP,
- Ou que les opérations ne sont pas effectuées en conformité avec l'autorisation,
- Ou que la spécialité pharmaceutique présente ou est susceptible de présenter un risque pour la santé publique.

Le présent avis établi à l'attention des demandeurs d'AIP de spécialités pharmaceutiques décrit les éléments mentionnés ci-après :

- A – Les conditions de délivrance de l'AIP et le déroulement de la procédure en termes d'échanges d'informations avec l'ANSM :
 - Lors de la demande initiale :
 - Les règles imposées à la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France,
 - Le contenu du dossier de demande d'AIP,

- Les modalités d'information du demandeur de l'AIP par l'ANSM, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision du Directeur général de l'ANSM,
 - L'information communiquée par l'ANSM au titulaire de l'AMM de la spécialité autorisée en France.
 - Lors de la demande de renouvellement :
 - Le contenu du dossier de demande de renouvellement de l'AIP,
 - Les modalités d'information du demandeur de l'AIP par l'ANSM, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision de l'ANSM.
 - Lors d'une demande de modification du dossier de demande d'AIP et le cas échéant de la décision afférente
- B – Les obligations du titulaire de l'AIP :
 - En tant qu'exploitant de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement,
 - Lors de la première mise sur le marché,
 - En matière de pharmacovigilance,
 - Lors de chaque opération d'importation parallèle,
 - Lorsqu'une modification de l'AMM de la spécialité pharmaceutique autorisée en France est notifiée au titulaire de l'AIP par l'ANSM,
 - Lorsque le titulaire de l'AIP a connaissance d'une modification apportée à l'AMM délivrée dans l'Etat de provenance.

- C – Mécanisme spécifique

Applicable uniquement si la spécialité pharmaceutique a été mise sur le marché la première fois en République tchèque, Estonie, Lettonie, Lituanie, Hongrie, Pologne, Slovénie, Slovaquie, Bulgarie, Roumanie ou Croatie.

- D – Taxes
- E – Modalités de dépôt du dossier de demande, de renouvellement ou de modification d'autorisation d'importation parallèle

A – Conditions de délivrance de l'autorisation d'importation parallèle et déroulement de la procédure en termes d'échanges d'informations avec l'ANSM (articles R. 5121-115 à R. 5121-123, R. 5121-125, R. 5121-128, R. 5121-129 et R. 5121-131 du Code de la santé publique)

I – Demande initiale d'autorisation d'importation parallèle (AIP)

I.1 – Conditions auxquelles doit satisfaire la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France

I.1.1 – Contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise

Le contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France doit être identique à celui de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France.

I.1.2 – Différences par rapport au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France

La spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AIP est soumise aux dispositions de l'AMM de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France, relatives au RCP mentionné à l'article R. 5121-21 du CSP.

Ainsi, le RCP de la spécialité importée parallèlement doit être en tout point conforme à celui de la spécialité autorisée en France, à l'exception de la durée de stabilité et des précautions particulières de conservation, lorsqu'elles sont plus strictes dans le RCP de la spécialité ayant obtenu l'AMM dans l'Etat de provenance, ce sont cette durée et ces précautions qui s'appliquent.

I.1.3 – Etiquetage et notice

L'étiquetage et la notice de la spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AIP doivent être identiques à ceux de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France, sous réserve des différences indiquées ci-après.

I.1.3.1 – Etiquetage

- L'étiquetage indique le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, du fabricant de la spécialité de l'Etat de provenance, ainsi que de l'établissement pharmaceutique chargé d'effectuer la modification du conditionnement,
- La mention : « Médicament autorisé n° » suivie du numéro d'AIP et du numéro d'AMM de la spécialité pharmaceutique dans l'Etat de provenance,
- La durée de stabilité et les précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles mentionnées sur l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France,
- La mention : « différence(s) observée(s) par rapport à la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France : » suivie de la description de la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP lorsque sa taille, sa forme, sa couleur, sa

gravure, son impression ou tout autre marquage diffère(nt) de celui (ceux) de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France.

I.1.3.2 – Notice

- La notice indique le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, du fabricant de la spécialité de l'Etat de provenance, ainsi que de l'établissement chargé d'effectuer la modification du conditionnement,
- Les précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles mentionnées sur la notice de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France,
- La composition qualitative complète en excipients lorsqu'elle diffère de celle de la spécialité autorisée en France,
- La date de la dernière révision de la notice au lieu de la date de la dernière révision de la notice de la spécialité autorisée en France.

I.1.4 – Classement dans les catégories de prescription mentionnées à l'article R. 5121-36 du Code de la santé publique

La spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AIP est classée dans la même catégorie de prescription mentionnée à l'article R. 5121-36 du CSP que la spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM en France.

I.2 – Contenu du dossier de demande d'autorisation d'importation parallèle

Est joint au présent avis un formulaire préétabli, disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), en vue de la présentation de la demande, laquelle est effectuée par spécialité pharmaceutique (nom, dosage et forme pharmaceutique) et par Etat de provenance. Cette demande est accompagnée des autres informations et pièces listées en annexe du présent formulaire¹.

I.3 – Soumission de procédés types de modification du conditionnement

Afin de simplifier et d'optimiser les échanges relatifs à la description précise du procédé de modification du conditionnement de la spécialité telle qu'elle sera commercialisée en France, les opérateurs ont la possibilité de déposer auprès de l'ANSM leurs procédés « type de modification du conditionnement extérieur par changement d'étui » et leur procédé « type de modification du conditionnement extérieur par apposition d'étiquettes ».

Après acceptation par l'ANSM de ces procédés type de modification, les opérateurs devront fournir à l'appui de leurs demandes d'AIP un engagement précisant d'une part, qu'ils respectent dans le cadre de ces demandes d'AIP le protocole « type de reconditionnement » tel qu'approuvé par l'ANSM et d'autre part, la date d'acceptation de ce protocole par l'Agence.

¹ Cf. annexe I

I.4 – Modalités d’information du demandeur de l’AIP par l’ANSM, de la réception de la demande jusqu’à la notification de la décision, et information transmise au titulaire de l’AMM de la spécialité autorisée en France

Le demandeur est tenu informé par l’ANSM de l’état d’avancement du traitement de son dossier.

A ce titre, il est avisé :

- De la réception de son dossier, conformément aux dispositions du code des relations entre le public et l’administration.
- Le cas échéant,
 - De la nécessité de :
 - Compléter son dossier,
 - Modifier le nom initialement proposé et ce, pour des motifs de santé publique.
 - De la saisine par l’ANSM de l’autorité sanitaire de l’Etat membre de provenance.

Par ailleurs, le titulaire de l’AMM de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l’AMM en France est informé de la demande d’AIP (communication des informations relatives au nom, au dosage et à la forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique et à l’Etat de provenance).

- De la décision de l’ANSM.

Lorsque l’AIP est accordée, elle fait l’objet d’une publication sur le site internet de l’ANSM.

Une copie de l’AIP est adressée au titulaire de l’AMM de la spécialité ayant obtenu l’AMM en France.

Le silence gardé par le Directeur général de l’ANSM dans un délai de 45 jours à compter de la date de réception de la demande et du dossier complets mentionnés aux articles R. 5121-120 et R. 5121-121 vaut refus d’AIP.

Ce délai est prorogé de 15 jours si le Directeur général de l’ANSM requiert du demandeur les informations complémentaires qui seraient nécessaires à l’instruction de la demande.

Lorsque l’instruction de la demande nécessite d’obtenir des informations auprès de l’autorité sanitaire compétente de l’Etat de provenance de la spécialité, les délais susmentionnés sont suspendus jusqu’à la communication de celles-ci à l’ANSM.

Par ailleurs, outre la procédure d’instruction prévue par le CSP, s’appliquent si nécessaire les dispositions du droit administratif commun telles qu’issues du code des relations entre le public et l’administration.

En particulier, il découle de ces dispositions que l’agence peut demander toute information complémentaire qui lui semble nécessaire dans le cadre de l’instruction. Elle indique alors au demandeur, soit dans l’accusé de réception de la demande soit ultérieurement dans

un courrier séparé, les pièces manquantes dont la production est nécessaire à l'instruction, fixant un délai de réponse, avec pour conséquence que le délai de 45 jours précité est également suspendu dans l'attente des informations sollicitées.

II – Demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation d'importation parallèle

Une demande de renouvellement d'AIP ne peut être introduite que si aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits par l'intéressé, soit à l'appui de la demande d'autorisation initiale, soit lors de la dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation².

II.1 – Contenu du dossier de demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation d'importation parallèle

La demande de renouvellement de l'AIP doit être déposée au plus tard trois mois avant la date d'expiration de celle-ci.

- Elle comporte les informations suivantes :
 - Le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du demandeur,
 - Le numéro de référence de l'AIP attribué par l'ANSM selon la codification suivante : année / mois /numéro de 0001 à 9999 / code pays,
 - La date de délivrance de l'AIP et le cas échéant, la date du dernier renouvellement quinquennal.
- Elle est accompagnée notamment :
 - D'un document attestant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits par l'intéressé soit à l'appui de sa demande d'autorisation initiale, soit lors de sa dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation,
 - Le cas échéant, d'un document précisant les modifications survenues depuis l'autorisation initiale, soit lors de sa dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation,
 - Le cas échéant, d'un document attestant que les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) ont été adressés à l'ANSM, selon les conditions déterminées par l'AIP ou consécutivement à la demande du Directeur général de l'ANSM lorsque ce dernier a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance,
 - D'un échantillon de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement, telle que mise sur le marché en France, lorsque la commercialisation de la spécialité est effective.

² Article R. 5121-125 du CSP

Un formulaire préétabli est joint au présent avis et est également disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), en vue de la présentation de la demande de renouvellement d'AIP. Cette demande est accompagnée des autres informations et pièces listées en annexe du présent formulaire³.

II. 2 – Modalités d'information du demandeur de l'AIP par l'ANSM, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision

Le demandeur est tenu informé par l'ANSM de l'état d'avancement du traitement de son dossier.

A ce titre, il est avisé :

- De la réception de son dossier, conformément aux dispositions du code des relations entre le public et l'administration.
- Le cas échéant :
 - De la nécessité de compléter son dossier,
 - De la saisine de l'autorité sanitaire de l'Etat de provenance,
- De la décision de l'ANSM.

Le silence gardé par l'ANSM vaut renouvellement de l'autorisation à l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date de réception de la demande de renouvellement⁴.

Le titulaire de l'AMM de la spécialité ayant obtenu l'AMM en France est informé de la décision de renouvellement de l'AIP.

III – Demande de modification du dossier de demande de l'AIP et le cas échéant de la décision afférente

Il convient de distinguer les modifications à l'initiative de l'importateur parallèle, des autres types de modifications qui sont consécutives à un changement portant sur l'AMM de la spécialité de l'Etat de provenance ou sur l'AMM de la spécialité autorisée en France.

- S'agissant des modifications d'AMM dans le pays de provenance, l'importateur parallèle informe l'Agence de toute modification dont il a connaissance portant sur cette AMM. Le cas échéant, il prend les mesures nécessaires pour que la spécialité respecte les dispositions des articles R. 5121-118 (étiquetage), R. 5121-119 (notice) et R. 5121-128 (RCP et catégories de prescription) du CSP.

- S'agissant des modifications de l'AMM de la spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'importateur parallèle en est informé par l'Agence et il prend de même les mesures nécessaires pour que la spécialité importée respecte les dispositions des articles R. 5121-118, R. 5121-119 et R.5121-128 précités.

L'importateur parallèle peut également être à l'initiative de modifications de son AIP. Ces modifications peuvent notamment concerner un :

³ Cf. Annexe II

⁴ Article R. 5121-125 du CSP

- Changement de la raison sociale et/ou de l'adresse du Titulaire / Exploitant de l'AIP,
- Changement de la raison sociale et/ou de l'adresse de l'établissement pharmaceutique en charge du reconditionnement,
- Changement du nom de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement,
- Ajout de présentation,
- Ajout ou modification du procédé de reconditionnement.

Toute autre demande peut être soumise. Il sera examiné si elle peut être autorisée ou si la modification est telle qu'elle devra donner lieu à l'introduction d'une nouvelle demande d'AIP.

Un formulaire préétabli est joint au présent avis et est également disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), en vue de la présentation de la demande de renouvellement d'AIP, laquelle est effectuée par spécialité pharmaceutique (nom, dosage et forme pharmaceutique) et par Etat de provenance. Cette demande est accompagnée des autres informations et pièces listées en annexe du présent formulaire⁵.

B – Obligations du titulaire de l'autorisation d'importation parallèle (articles R. 5121-124, R. 5121-127 et R. 5121-129 à R. 5121-131 du Code de la santé publique)

- **En tant qu'exploitant de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement,** le titulaire de l'AIP doit effectuer l'ensemble des opérations d'exploitation de la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP. L'activité d'exploitation comprend :
 - La vente en gros ou la cession à titre gratuit,
 - La publicité et l'information,
 - La pharmacovigilance,
 - Le suivi des lots et s'il y a lieu, leur retrait,
 - Le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

A cette fin, lorsque le titulaire de l'AIP est situé sur le territoire français, il doit être doté conformément au 1^{er} alinéa de l'article L. 5124-3 du CSP, d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, délivrée par le Directeur général de l'ANSM, lui permettant d'exercer l'activité d'exploitant de spécialités pharmaceutiques (article R. 5124-2 3^o du CSP).

Lorsque le titulaire est situé en dehors du territoire français, dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, il doit être autorisé au titre de l'activité de distribution en gros conformément à l'article 77 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁵ Cf. Annexe III

Lorsque le titulaire de l'AIP est situé en dehors du territoire français, dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, il doit disposer d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée compétente pour assurer l'activité d'exploitation qui lui incombe notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance, le suivi des lots et le cas échéant leur retrait.

En outre, le reconditionnement et le ré-étiquetage de la spécialité faisant l'objet de l'AIP ne peuvent être effectués que dans des établissements pharmaceutiques autorisés au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/CE précitée (articles L. 5124-3 et R. 5124-2 1°).

- **Lors de la première mise sur le marché :**

- Information du titulaire de l'AMM de la spécialité pharmaceutique dans l'Etat de provenance comme suit :
 - Le titulaire de l'AIP avertit le titulaire de l'AMM de la spécialité pharmaceutique dans l'Etat de provenance de la mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique en France, préalablement à sa commercialisation,
 - Le titulaire de l'AIP doit, en outre, à la demande du titulaire de l'AMM de la spécialité pharmaceutique dans l'Etat de provenance, lui fournir un échantillon de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera mise sur le marché en France⁶.
- Transmission au Directeur général de l'ANSM par le titulaire de l'AIP d'un échantillon de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera mise sur le marché.

- **En matière de pharmacovigilance :**

- L'importateur parallèle est soumis aux obligations de pharmacovigilance applicables aux entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques.
- A ce titre, il est tenu de se conformer aux dispositions des articles R. 5121-150 et suivants du CSP, et lorsque le médicament importé parallèlement est un médicament dérivé du sang, aux dispositions des articles R. 5121-181 à R. 5121-201 du même code.

- Mise en œuvre du système de pharmacovigilance :

Il résulte notamment de ces dispositions que le titulaire de l'AIP doit mettre en œuvre un système de pharmacovigilance pour s'acquitter des obligations qui lui incombent en la matière et doit disposer en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance, dont l'identité, la qualité, la fonction ainsi que les coordonnées sont communiquées au Directeur général de l'ANSM.

⁶ Article R. 5121-124 du CSP

- Transmission des cas d'effets indésirables :

Dès qu'il en a connaissance le titulaire de l'AIP enregistre et informe immédiatement le titulaire de l'AMM dans le pays de provenance ainsi que le titulaire de l'AMM de la spécialité ayant obtenu l'AMM en France de tout effet indésirable survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen ou un pays tiers.

- Autres obligations d'information :

Lors de la survenue d'un fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament importé (médecins, pharmaciens, patients), le Titulaire/Exploitant de l'AIP contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile, conformément au 7° de l'article R. 5121-164 et à l'article R. 5121-37-1 du CSP.

- Transmission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Le titulaire de l'AIP transmet à l'ANSM un rapport périodique actualisé de sécurité dans les cas suivants :

1°- Lorsque l'autorisation d'importation parallèle le prévoit, dans les conditions déterminées par celle-ci ;

2°- Sur demande du directeur général de l'ANSM lorsque ce dernier a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance.

- Plan de Gestion des Risques :

Lorsque la spécialité de référence en France fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR), l'ANSM pourra demander au titulaire / exploitant de l'AIP de mettre en œuvre tout ou partie des activités et interventions décrites dans le PGR de la spécialité bénéficiant de l'AMM en France.

- **Lors de chaque opération d'importation parallèle :**

- Le titulaire de l'AIP communique à l'ANSM :

- Le numéro du lot de la spécialité pharmaceutique autorisée qui fait l'objet de l'importation,
- Le numéro de l'AIP,
- Le nom, le dosage et la forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique importée, telle qu'elle sera commercialisée en France,
- La date de péremption,

- Les quantités importées,
- L'Etat de provenance.

Un modèle de tableau reprenant ces différentes informations est joint au présent avis⁷.

- En cas de contrôle par les agents des douanes :
 - Les agents des douanes contrôlent le numéro de l'AIP mentionné sur le conditionnement extérieur de la spécialité pharmaceutique.
 - Toutefois, lorsque la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP est importée sous le conditionnement de commercialisation dans l'Etat de provenance, celui-ci ne fait pas mention du numéro précité. Il en résulte que, dans ce cas, l'AIP doit être présentée aux agents des douanes.

- **Lorsqu'une modification de l'AMM de la spécialité pharmaceutique autorisée en France est notifiée au titulaire de l'AIP par l'ANSM :**

Le titulaire de l'AIP doit prendre les mesures nécessaires pour que la spécialité importée respecte les dispositions des articles R. 5121-118 et R. 5121-119 sur l'étiquetage et la notice, ainsi que celles de l'article R. 5121-128 sur le RCP et le classement dans les catégories de prescription mentionnées à l'article R. 5121-36.

En ce sens, il doit le cas échéant reporter cette modification dans la notice et l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement, telle qu'elle sera commercialisée en France.

En résumé, les modifications de l'AMM de référence devront être répercutées stricto sensu par le titulaire de l'AIP.

- **Lorsque le titulaire de l'AIP a connaissance d'une modification apportée à l'AMM dans l'Etat de provenance :**

Le titulaire de l'AIP en informe l'ANSM.

Le cas échéant, il prend les mesures nécessaires pour que la spécialité importée respecte les dispositions des articles R. 5121-118, R. 5121-119 et R. 5121-128 du CSP.

C – Mécanisme spécifique lié aux droits de la propriété intellectuelle

Un mécanisme spécifique est applicable uniquement si la spécialité pharmaceutique a été mise sur le marché la première fois en République tchèque, Estonie, Lettonie, Lituanie, Hongrie, Pologne, Slovaquie, Slovénie, Bulgarie, Roumanie ou Croatie.

« En ce qui concerne la République tchèque, l'Estonie, la Lettonie, la Lituanie, la Hongrie, la Pologne, la Slovénie, la Slovaquie, la Bulgarie, la Roumanie, ou la Croatie, le titulaire,

⁷ Cf. Annexe IV

ou l'ayant-droit du titulaire, d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection délivré pour un médicament et enregistré dans un Etat membre à une date à laquelle cette protection ne pouvait pas être obtenue pour ce produit dans l'un des nouveaux Etats membres susmentionnés, peut invoquer les droits conférés par ce brevet ou ce certificat complémentaire de protection pour empêcher l'importation et la commercialisation de ce produit dans l'Etat membre ou les Etats membres où le produit en question jouit de la protection d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection, même si le produit a été commercialisé pour la première fois dans le nouvel Etat membre concerné par lui ou avec son accord.

Toute personne ayant l'intention d'importer ou de commercialiser un médicament couvert par l'alinéa ci-dessus dans un Etat membre où le produit jouit d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection démontre aux autorités sanitaires compétentes, dans la demande concernant cette importation, qu'une notification préalable d'un mois a été donnée au titulaire ou ayant-droit d'une telle protection ».

(Annexe IV, section 2 « Droit des sociétés », de l'Acte relatif aux conditions d'adhésion à l'Union européenne de la République tchèque, de l'Estonie, de la Lettonie, de la Lituanie, de la Hongrie, de la Pologne, de la Slovénie et de la Slovaquie et aux adaptations des traités sur lesquels est fondée l'Union européenne – JOCE du 23 septembre 2003 et Annexe V, liste visée à l'article 21 du protocole : autres dispositions permanentes, 1 « Droits des sociétés », de l'Acte relatif aux conditions d'adhésion à l'Union européenne de la République de Bulgarie et de la Roumanie et aux adaptations des traités sur lesquels est fondée l'Union européenne, et Annexe IV, section 1 « Droit de la propriété intellectuelle », de l'Acte relatif aux conditions d'adhésion à l'Union européenne de la République de Croatie et aux adaptations du traité sur l'Union européenne, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne et du traité instituant la Communauté européenne de l'énergie atomique - JOUE du 24 avril 2012).

En application de cette disposition, lorsque la spécialité faisant l'objet de l'AIP a été mise sur le marché la première fois dans un des nouveaux Etats membres susmentionnés, la déclaration ci-après établie par le demandeur doit être fournie à l'appui de la demande d'AIP : « J'ai informé le titulaire, ou ayant-droit, d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection délivré pour la spécialité en France, de mon intention de déposer une demande d'AIP auprès de l'ANSM. Cette notification a été adressée à qui de droit au moins un mois avant le dépôt de la demande d'AIP auprès de l'ANSM ».

Cette déclaration doit être assortie de la copie de la notification accompagnée par exemple d'un accusé de réception ou d'une lettre émanant du destinataire accusant réception de la notification.

Cette notification, datée et signée par le demandeur de l'AIP, pourrait notamment contenir les informations suivantes :

- Le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du destinataire de la notification,
- Le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du demandeur de l'AIP,
- Le nom, le dosage et la forme pharmaceutique de la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP,
- L'Etat membre de provenance de la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP,

- L'Etat membre où la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP a été mise sur le marché la première fois,
- Le nom ou la dénomination sociale du titulaire de l'AMM dans l'Etat membre de provenance,
- Le numéro d'AMM dans l'Etat membre de provenance.

D- Taxes

Toute demande d'AIP, de modification ou de renouvellement quinquennal d'une AIP doit être accompagnée du bordereau de dépôt (disponible sur le site internet de l'ANSM) et de la quittance représentant le justificatif du versement auprès des services de l'Etat (administration fiscale) de la taxe prévue par l'article 1635 bis AE (I - 5°) du Code général des impôts selon le montant fixé par l'article 344 undecies A (V) de l'annexe 3 du Code général des impôts.

Par ailleurs, l'article L. 245-6 du Code de la sécurité sociale dispose que les entreprises assurant l'exploitation en France, au sens de l'article L. 5124-1 du CSP, d'une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques sont soumises à une contribution perçue au profit de la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés .

Le même article précise que la contribution est assise sur le chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer au cours d'une année civile notamment au titre des médicaments bénéficiant d'une AIP, en application de l'article L. 5124-13 du CSP.

Les différents montants des redevances sont les suivants :

- Demande d'autorisation d'importation parallèle : 5000 euros
- Demande de renouvellement quinquennal de l'autorisation d'importation parallèle : 674 euros
- Demande de modification de l'autorisation d'importation parallèle : 500 euros

E – Modalités de dépôt du dossier de demande, de renouvellement ou de modification d'autorisation d'importation parallèle

Le dossier de demande, de renouvellement ou de modification d'AIP est adressé au Directeur général de l'ANSM :

- Soit par courrier à l'adresse suivante :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Direction Réglementation et Déontologie
Pôle Importation, Exportation et Qualification des produits de santé
143-147, Boulevard Anatole France
F- 93285 Saint-Denis cedex

- Soit par voie électronique à l'adresse suivante : parallele.import@ansm.sante.fr.

Nom, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement telle qu'elle sera commercialisée en France :
 Demandeur : Etat de provenance : N° d'enregistrement :

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande d'autorisation d'importation parallèle		Spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France	Observations
	Dans l'Etat de provenance	Telle qu'elle sera commercialisée en France		
Nom, dosage				
Forme pharmaceutique				
Procédé de modification du conditionnement				
Voie d'administration				
Composition : - en substance(s) active(s) (qualitative et quantitative) - en excipients (qualitative et, si le demandeur en a connaissance, quantitative)				

 *Réservé à l'ANSM ou sans objet*

Nom, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement telle qu'elle sera commercialisée en France :

Demandeur :

Etat de provenance :

N° d'enregistrement :

Nom ou dénomination sociale et adresse de l'établissement autorisé chargé d'effectuer la modification du conditionnement et autorisé au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 06/11/2001 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Le cas échéant, nom ou dénomination sociale et adresse du dépositaire au sens du 4° de l'article R. 5124-2 du CSP, chargé du stockage

Nom, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement telle qu'elle sera commercialisée en France :
Demandeur : Etat de provenance : N° d'enregistrement :

Informations et pièces accompagnant le formulaire de demande d'AIP

Le dossier initial de demande d'autorisation d'importation parallèle est à transmettre en un exemplaire papier relié et en un exemplaire numérique (CD-Rom ou clé USB). Le dossier devra être paginé et comporter un sommaire

- ❑ Un échantillon de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France ;
- ❑ Un échantillon de la spécialité pharmaceutique commercialisée dans l'Etat de provenance, faisant l'objet de la demande d'AIP ;
- ❑ Une copie de la notice et de l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France ;
- ❑ Une copie de la notice et de l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique commercialisée dans l'Etat de provenance, faisant l'objet de la demande d'AIP ;
- ❑ Une photographie d'une unité de prise de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France ;
- ❑ Une photographie d'une unité de prise de la spécialité pharmaceutique commercialisée dans l'Etat de provenance, faisant l'objet de la demande d'AIP ;
- ❑ Une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique Exploitant / Titulaire de l'AIP ;
- ❑ Une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique chargé d'effectuer la modification du conditionnement et autorisé au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 06/11/2001 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- ❑ Une déclaration du demandeur indiquant que l'état originnaire de la spécialité pharmaceutique ne sera pas altéré lors ou par suite de la modification du conditionnement ;
- ❑ Un engagement daté et signé du demandeur à respecter le procédé de modification « type » de reconditionnement (total et/ou par apposition d'étiquettes) validé par l'ANSM, ou à défaut, la description précise du procédé de modification du conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France (comprenant notamment les contrôles effectués en cours d'opération, les bilans comparatifs de fin de conditionnement et les résultats de la réconciliation des articles de conditionnement ainsi qu'un modèle de certificat d'acceptation des lots reconditionnés) ;
- ❑ Un engagement daté et signé du demandeur à utiliser une colle non migrante pour le réétiquetage des conditionnements primaires ;
- ❑ Le projet de conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France ;

Nom, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement telle qu'elle sera commercialisée en France :

Demandeur :

Etat de provenance :

N° d'enregistrement :

- ❑ Le projet de notice de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France ;
- ❑ Un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du futur titulaire de l'AIP et comprenant les éléments suivants :
 - a) Une déclaration signée par le demandeur par laquelle il atteste que le futur titulaire de l'autorisation dispose d'une personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance
 - b) Les coordonnées de la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance
- ❑ Le cas échéant, le rapport établi à l'aide d'un logiciel informatique de comparaison entre la notice de la spécialité de référence et le projet de notice de la spécialité importée parallèlement ;
- ❑ La déclaration établie par le demandeur (selon le format figurant page 16 du présent avis) si le mécanisme spécifique s'applique ;
- ❑ Un bordereau de dépôt et une quittance justifiant le paiement de la redevance d'un montant de 5000 € auprès de l'Etat (administration fiscale).

(Articles R. 5121-115 à R. 5121-132 du Code de la santé publique)

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'importation parallèle
N° ANSM de référence de l'AIP	
Nom, dosage, forme pharmaceutique	
Composition en substance(s) active(s) (qualitative et quantitative)	
Contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise	
Date de dernière révision de la notice	
Procédé de modification du conditionnement	

Informations et pièces accompagnant le formulaire de demande (dossier à transmettre en 1 exemplaire) :

- ❑ Un bordereau de dépôt et une quittance justifiant le paiement de la taxe d'un montant de 674 € auprès de l'Etat (administration fiscale) ;
- ❑ Un document attestant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits par l'intéressé soit à l'appui de sa demande d'autorisation initiale, soit lors de sa dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation ;
- ❑ Le cas échéant, un document précisant les modifications survenues depuis l'autorisation initiale, soit lors de sa dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation ;
- ❑ Le cas échéant, un document attestant que les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) ont été adressés à l'ANSM, selon les conditions déterminées par l'AIP ou consécutivement à la demande du Directeur général de l'ANSM lorsque ce dernier a des préoccupations relatives aux données de pharmacovigilance ;
- ❑ Le cas échéant, le rapport établi à l'aide d'un logiciel informatique de comparaison entre la notice de la spécialité de référence et le projet de notice de la spécialité importée parallèlement ;
- ❑ Un échantillon de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement telle que mise sur le marché en France lorsque la commercialisation de la spécialité est effective ;
- ❑ Le Bon à Tirer du conditionnement primaire et du conditionnement extérieur de la spécialité importée parallèlement.

Annexe III : Demande de modification du dossier de demande d'autorisation d'importation parallèle d'une spécialité pharmaceutique à usage humain et le cas échéant de la décision afférente

(Articles R. 5121-115 à R. 5121-132 du Code de la santé publique)

	Spécialité pharmaceutique faisant l'objet de la demande de modification d'autorisation d'importation parallèle
N° ANSM de référence de l'AIP	
Nom, dosage, forme pharmaceutique	
Composition en substance(s) active(s) (qualitative et quantitative)	
Contenu du conditionnement en poids, en volume ou en nombre d'unités de prise	
Date de dernière révision de la notice	

Nature de la modification : (listes non exhaustives)

a. Changement résultant d'une modification de l'AMM dans le pays de provenance :

- Changement du numéro d'AMM dans le pays d'origine,
- Changement de la raison sociale et / ou de l'adresse du fabricant,
- Changement des conditions de conservation,
- Changement de la durée de stabilité,
- Changement de la composition qualitative et / ou quantitative en excipients.

b. Changement résultant d'une modification de l'AMM de la spécialité autorisée en France :

- Changement des conditions de conservation,
- Changement de la durée de stabilité.

c. Modification à l'initiative de l'importateur parallèle :

- Changement de la raison sociale et / ou de l'adresse du Titulaire / Exploitant de l'AIP,
- Changement de la raison sociale et / ou de l'adresse de l'établissement pharmaceutique en charge du reconditionnement,
- Changement du nom de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement,
- Ajout de présentation,
- Ajout ou modification du procédé de reconditionnement,

Informations et pièces accompagnant le formulaire de demande (dossier à transmettre en un exemplaire) :

- ❑ La description de la nature de la modification sollicitée par l'importateur parallèle ;
- ❑ La déclaration du demandeur indiquant que l'état originaire de la spécialité pharmaceutique ne sera pas altéré lors ou par suite de la modification du conditionnement ;
- ❑ Le cas échéant, un bordereau et une quittance justifiant le paiement de la taxe d'un montant de 500 € perçue auprès de l'Etat (administration fiscale) ;
- ❑ Le cas échéant, un engagement daté et signé du demandeur à respecter le procédé de modification « type » du conditionnement extérieur validé par l'ANSM, ou à défaut la description précise du nouveau procédé de modification du conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France (comprenant notamment les contrôles effectués en cours d'opération, les bilans comparatifs de fin de conditionnement et les résultats de la réconciliation des articles de conditionnement ainsi qu'un modèle de certificat d'acceptation des lots reconditionnés) ;
- ❑ Le cas échéant, un engagement daté et signé du demandeur à utiliser une colle non migrante pour le réétiquetage des conditionnements primaires ;
- ❑ Le cas échéant : le scan du nouveau projet de conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France ;
- ❑ Le cas échéant : le projet de notice modifiée de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France ;
- ❑ Le cas échéant, le rapport établi à l'aide d'un logiciel informatique de comparaison entre la notice de la spécialité de référence et le projet de notice de la spécialité importée parallèlement.

Annexe IV : Proposition de modèle de tableau de suivi des lots des spécialités importées parallèlement

(Articles R. 5121-127 du Code de la santé publique)

Nom de la spécialité en France	Dosage	Code CIP	Etat membre de provenance	Nom de la spécialité dans l'Etat membre de provenance	Numéro d'AMM dans l'Etat membre de provenance	Numéro de lot	Date de péremption du lot	Date de la déclaration de conformité du lot de reconditionnement	Quantités importées	Etablissements Pharmaceutiques Destinataires en France
--------------------------------	--------	----------	---------------------------	---	---	---------------	---------------------------	--	---------------------	--