

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

## **Avis aux demandeurs et titulaires d'AMM**

# **Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain (AMM)**

**LES BASES REGLEMENTAIRES**

**MARS 2025**

# Sommaire

<b>PREAMBULE</b> .....	<b>3</b>
<b>GENERALITES</b> .....	<b>3</b>
<b>1. NOUVELLE DEMANDE D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> .....	<b>4</b>
1.1. PROCEDURE CENTRALISEE .....	4
1.2. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET PROCEDURE DECENTRALISEE .....	5
1.3. PROCEDURE NATIONALE .....	8
<b>2. MODIFICATIONS D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> .....	<b>9</b>
2.1. LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MODIFICATIONS .....	10
2.2. TRAITEMENT DES MODIFICATIONS.....	10
2.2.1. MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IA.....	11
2.2.2. MODIFICATIONS MINEURES DE TYPE IB.....	12
2.2.3. MODIFICATIONS MAJEURES DE TYPE II .....	13
2.2.4. CAS DES MODIFICATIONS IMPREVUES (« UNFORSEEN VARIATIONS ») .....	14
2.2.5. EXTENSIONS D’AMM .....	14
2.2.6. CAS PARTICULIER : MISE A JOUR ANNUELLE DES VACCINS ANTIGRIPPaux HUMAINS OU DES VACCINS CONTRE LE CORONAVIRUS HUMAIN .....	15
2.2.7. MESURES DE RESTRICTION URGENTES POUR DES RAISONS DE SECURITE.....	15
2.3. TRAITEMENT DES GROUPES DE MODIFICATIONS (« ANNUAL UPDATE », « SUPER-GROUPINGS » ET « GROUPINGS ») .....	16
2.4. PROCEDURE PARTICULIERE DE REPARTITION DES TACHES (PROCEDURE DE « WORKSHARING ») ...	17
<b>3. RENOUELEMENT D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> .....	<b>19</b>
3.1. AMM CENTRALISEE .....	19
3.2. AMM NATIONALE ET EN PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET PROCEDURE DECENTRALISEE .....	19
3.2.1. AMM EN MRP ET DCP.....	19
3.2.2. AMM NATIONALES .....	20
<b>4. CADUCITE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> .....	<b>20</b>
<b>5. PHARMACOVIGILANCE</b> .....	<b>21</b>
5.1. CHAMP DE LA PHARMACOVIGILANCE .....	21
5.2. TEXTES REGLEMENTAIRES .....	22
5.3. PRINCIPALES OBLIGATIONS DE L’INDUSTRIEL EN MATIERE DE PHARMACOVIGILANCE.....	23
5.3.1. MISE EN PLACE D’UN SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE .....	23
5.3.2. OBLIGATIONS EN MATIERE DE DECLARATION.....	23
5.3.3. LES RAPPORTS PERIODIQUES ACTUALISES DE SECURITE (PSUR).....	23
5.3.4. OBLIGATIONS EN MATIERE DE GESTION DU RISQUE DES MEDICAMENTS .....	24
5.3.5. OBLIGATIONS EN MATIERE DE COMMUNICATION ET DE TRANSPARENCE .....	25
5.3.6. INFORMATIONS PRATIQUES.....	25
<b>HISTORIQUE DES REVISIONS DU DOCUMENT</b> .....	<b>26</b>

## PREAMBULE

Cet avis aux demandeurs et titulaires d'AMM précise les bases réglementaires relatives à l'AMM des médicaments en France. Les modalités pratiques de soumission des dossiers de demande d'AMM et d'enregistrement de médicaments et des demandes post-AMM/enregistrement (modifications, renouvellement...) ne sont pas abordées dans cet avis.

## GENERALITES

### **L'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique (CSP).

La directive 2001/83/CE modifiée est disponible sur le site internet de la Commission européenne à l'adresse suivante :

[https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-1\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-1_en)

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes :

- ◆ L'annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- ◆ L'annexe II
- ◆ L'annexe IIIa : l'étiquetage,
- ◆ L'annexe IIIb : la notice ou information du patient

En pratique, l'AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes (centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale), sachant que, dès lors qu'ils sont harmonisés au niveau européen, les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie.

A la demande d'AMM est joint un dossier qui comprend les renseignements et documents présentés conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE (transposée en droit français à l'article R. 5121-25 du code de la santé publique et à l'arrêté du 23 avril 2004 modifié fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique).

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans.

# 1. NOUVELLE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Il existe 4 procédures différentes d'octroi d'une AMM :

- ◆ **La procédure centralisée**, qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres (EM) de l'Union européenne ;
- ◆ **La procédure de reconnaissance mutuelle** (Mutual Recognition Procedure - MRP) qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs EM à partir d'une première AMM obtenue dans un EM de référence (RMS);
- ◆ **La procédure décentralisée** (Decentralised Procedure - DCP) qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE).
- ◆ **La procédure nationale** qui permet d'obtenir une AMM dans un seul EM

## 1.1. Procédure centralisée

---

Cette procédure est prévue par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

Ce cadre réglementaire est complété par une série de lignes directrices (ou *guidelines*) regroupées au sein d'un même volume de documents intitulé Volume 2 « *Notice to Applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use* », accessible en ligne sur le site de la Commission européenne : [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)

### ◆ Principe / autorités compétentes

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'**Agence européenne des médicaments** (EMA) et plus particulièrement par le **Comité des médicaments à usage humain** (ou CHMP pour *Committee for medicinal products for human use*) qui est chargé conformément à l'article 5 du règlement susmentionné « [...] de formuler l'avis de l'Agence sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés en suivant la procédure centralisée, l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain [...] ainsi que la pharmacovigilance. [...] ».

Cette procédure coordonnée par l'EMA repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les états membres.

A l'issue de l'évaluation des données du dossier et sur la base de l'avis du CHMP, la **Commission européenne** peut octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats membres sous un nom unique, avec un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage uniques (avec néanmoins la possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM et relatives notamment aux conditions de prescription et de délivrance (CPD), de prix et de remboursement dans le cadre bleu du conditionnement extérieur ou « *blue box* »).

Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

### ◆ Champ d'application

Le règlement (CE) n°726/2004 distingue dans son annexe un champ d'application obligatoire de cette procédure et un champ d'application facultatif dans son l'article 3.

### Champ d'application obligatoire :

- médicaments issus des biotechnologies
- médicaments de thérapie innovante (définis à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007)
- médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales
- médicaments désignés comme des médicaments orphelins (conformément au règlement (CE) n°141/2000).

### Champ d'application facultatif :

- médicament contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement
- le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- ou lorsque que la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.

#### ◆ Déroulement de la procédure

Le déroulement de la procédure d'AMM centralisée est détaillé sur le site internet de l'agence européenne du médicament (EMA) :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step>

## **1.2. Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée**

---

Les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée sont prévues aux articles 28 à 39 de la directive 2001/83/CE modifiée.

Ces procédures permettent au demandeur de solliciter une autorisation de mise sur le marché dans plus d'un Etat membre de l'Union Européenne, excepté pour les médicaments relevant du champ d'application de la procédure centralisée.

Le choix des Etats impliqués dans ces procédures relève du demandeur.

Le demandeur devra soumettre à l'appui de sa demande un dossier identique dans les Etats membres.

L'avis au demandeur de la Commission européenne (« Notice to Applicant », Volume 2A, chapitre 2) définit également les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée :

[https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en)

Ces deux procédures sont détaillées dans le « *Best Practice Guide* » pour les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle accessible sur le site du CMDh à l'adresse suivante :

<https://www.hma.eu/91.html?&L=0>

#### ◆ Procédure de reconnaissance mutuelle

L'article 28(2) de la directive 2001/83/CE précise que la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire si le demandeur a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de l'Union Européenne. L'Etat membre ayant déjà délivré l'AMM sera l'Etat membre de Référence (RMS).

Les Etats membres concernés devront reconnaître l'autorisation déjà délivrée par le RMS dans un délai de 90 jours (sans « clock-stop »).

A l'issue de cette procédure, un accord devra être trouvé entre tous les Etats membres impliqués et doit aboutir à un résumé des caractéristiques du produit, un étiquetage et une notice communs.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée au niveau national dans un délai de 30 jours à l'issue de cette procédure par chaque autorité compétente.

#### ◆ **Procédure décentralisée**

Cette procédure a été introduite dans la législation pharmaceutique européenne en 2004 lors de l'adoption de la directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE. Elle a été mise en application à partir du 30 octobre 2005.

L'article 28(3) de cette directive précise que la procédure décentralisée peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre **à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre de l'Union européenne** ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

Le choix de l'Etat membre de référence relève du demandeur.

Cette procédure se déroule en 210 jours, avec une évaluation en deux phases : la première dure 120 jours (1<sup>er</sup> tour) et la deuxième 90 jours, séparées par un arrêt du calendrier (« clock-stop ») permettant au demandeur de soumettre des éléments de réponse aux questions soulevées par les Etats membres à l'issue du 1<sup>er</sup> tour.

Les deux phases de cette procédure sont détaillées dans la recommandation européenne intitulée « *Decentralised Procedure Member States' Standard Operating procedure (SOP)* », ainsi que dans le document intitulé « *flow chart of the decentralised procedure* », publiés sur le site internet du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/92.html>

Cette procédure est également détaillée dans le « *Best Practice Guide* » pour les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle accessible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <https://www.hma.eu/91.html?&L=0>

A l'issue de cette procédure, un accord devra être trouvé entre tous les Etats membres impliqués et doit aboutir à un résumé des caractéristiques du produit, une annexe II, un étiquetage et une notice communs.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée nationalement, dans un délai de 30 jours à l'issue de cette procédure par chaque autorité compétente.

#### ◆ **Nouvelle vague de reconnaissance mutuelle ou procédure dite de « Repeat-use »**

Lorsque le demandeur a obtenu une AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, et lorsqu'il souhaite, par la suite, enregistrer le même médicament dans un ou des Etats membres supplémentaires, une procédure de **nouvelle vague** de reconnaissance mutuelle ou « repeat-use » doit être envisagée.

Cette procédure se déroule selon les mêmes modalités que la procédure de reconnaissance mutuelle : les nouveaux Etats membres impliqués dans cette nouvelle vague doivent reconnaître l'autorisation de mise sur le marché déjà délivrée par le RMS et ce en 90 jours (sans « clock-stop »).

**Toutefois, avant toute soumission d'une nouvelle vague de reconnaissance mutuelle**, le demandeur doit prendre contact avec l'Etat membre de référence afin de s'assurer que les procédures de modifications/renouvellement éventuellement soumises précédemment sont terminées et qu'il n'y a pas de nécessité de prévoir une mise à jour du dossier avant démarrage de cette procédure de « repeat-use ».

Les Etats membres ayant déjà participé à la procédure initiale (MRP ou DCP) et délivré l'AMM ne participent pas à cette nouvelle vague.

En conséquence, si à l'issue de cette nouvelle vague, des modifications du dossier ou du résumé des caractéristiques du produit, étiquetage ou notice s'avèrent nécessaires, une ou plusieurs modifications adéquates devront être soumises par le demandeur dans l'ensemble des Etats membres impliqués (ceux de la procédure initiale et de la nouvelle vague) ; l'Etat membre de référence assure la coordination et l'évaluation de ces modifications.

Un document intitulé « *Procedural Advice on Repeat Use* » détaillant ces aspects est publié sur le site internet du CMDh à l'adresse suivante : <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma/mrp/rup.html>

◆ **Cas de désaccord entre Etats membres à l'issue des procédures de Reconnaissance Mutuelle ou Décentralisée**

En cas de désaccord entre les Etats membres impliqués, l'article 29(1) de la directive 2001/83/CE précise que le RMS devra en informer le CMDh.

En application de l'article 29(3), les points de désaccord seront alors discutés via une procédure de consultation du CMDh en 60 jours, procédure dite de « referral CMD » décrite dans le document du CMDh intitulé « CMDh standard operating procedure disagreement in procedures – referral to CMDh » disponible à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/26.html>

Les Etats membres doivent aboutir à un consensus durant cette procédure afin que la procédure soit finalisée positivement avec un résumé des caractéristiques du produit, un étiquetage et une notice communs.

A défaut d'accord au sein du CMDh et conformément à l'article 29(4) de la directive 2001/83/CE, l'Etat membre de référence doit saisir l'EMA afin d'engager une procédure d'arbitrage communautaire auprès du CHMP (*Committee for medicinal products for human use*).

Cette procédure d'arbitrage est détaillée dans l'avis au demandeur de la Commission européenne (« Notice to Applicant », volume 2A, chapitre 3) Union Referral Procedures à l'adresse suivante et se déroule selon un calendrier en 60 jours : [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en)

A l'issue, de l'évaluation par le CHMP, en application des articles 32 à 34 de la directive 2001/83/CE, l'avis final du CHMP est transmis à la Commission Européenne pour adoption d'une décision finale. Cette décision est contraignante ; elle s'impose aux Etats membres et doit être appliquée dans les 30 jours suivant sa publication.

◆ **Créneaux de dépôt des dossiers lorsque la France est l'Etat membre de Référence (attribution de slot)**

Lorsque le demandeur souhaite que la France agisse en tant qu'Etat membre de Référence (RMS) pour une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, il doit contacter l'ANSM afin qu'un créneau de dépôt du dossier en vue de la future PRM ou DCP (encore appelé « slot ») lui soit attribué.

• **Cas des procédures de reconnaissance mutuelle**

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle, le demandeur dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché en France. Il est donc titulaire de cette AMM.

Lorsque celui-ci souhaite engager une procédure de reconnaissance mutuelle à partir de cette AMM française, une demande accompagnée du formulaire de demande de slot pour les procédures de reconnaissance mutuelle dûment rempli doit être adressée à l'ANSM par e-mail à l'adresse suivante : [slot.france@ansm.sante.fr](mailto:slot.france@ansm.sante.fr)

Le formulaire de demande de slot pour les procédures de reconnaissance mutuelle et de « repeat-use » est disponible sur le site du CMDh : <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/rup.html>

Les modalités de dépôt et de traitement de telles demandes sont précisées sur le site internet de l'ANSM:

<https://ansm.sante.fr/page/amm-choisir-la-france-comme-etat-membre-de-reference-rms-france-as-a-reference-member-state-rms>

Cette demande de slot peut être adressée **6 à 9 mois avant la date souhaitée et dès lors que** :

- le titulaire de l'AMM a répondu à toute question non suspensive qui peut lui avoir été notifiée avec l'AMM (« clarifications »),
- le titulaire s'est assuré que son dossier est bien actualisé (en particulier dans le cas d'une AMM ancienne).

Dans le cas contraire la procédure de reconnaissance mutuelle pourra ne pas être engagée.

- Cas des procédures décentralisées

Pour les procédures décentralisées, la demande de slot doit être adressée à l'ANSM **6 à 9 mois avant** la date souhaitée pour la soumission du dossier, selon les modalités décrites sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/page/amm-choisir-la-france-comme-etat-membre-de-reference-rms-france-as-a-reference-member-state-rms>

Une demande accompagnée du formulaire de demande de slot pour les procédures décentralisées dûment rempli doit être adressée à l'ANSM par e-mail à l'adresse suivante : [slot.france@ansm.sante.fr](mailto:slot.france@ansm.sante.fr)

Le formulaire de demande de slot pour les procédures décentralisées est disponible sur le site du CMDh : <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/applications-for-ma.html>

Après consultation des différentes équipes concernées, l'Agence envoie une réponse aux laboratoires qui ont fait une demande. En cas d'acceptation du futur dossier France RMS, le demandeur sera invité à prendre contact avec la direction en charge du dossier afin qu'une réunion de pré-soumission puisse être organisée. Le créneau de dépôt du dossier sera alors discuté.

### **1.3. Procédure nationale**

---

Cette procédure ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre état membre de l'Union Européenne. Il n'y a pas de « slot » imposé pour les demandes d'AMM en procédure nationale.

Le délai d'instruction de la demande par l'ANSM est de 210 jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet (cf. article R. 5121-35 du CSP). Ce délai peut être suspendu en vue d'obtenir du demandeur des compléments d'information, dans ce cas, le calendrier de l'instruction redémarre dès la soumission par le demandeur des compléments d'information. A l'issue de l'évaluation des données du dossier le Directeur Général de l'ANSM peut octroyer ou non une AMM.

## 2. MODIFICATIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché sont prévues par la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) N° 726/2004 précités et par le règlement (CE) N° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain modifié (ci-après dénommé règlement « Modifications »).

Le règlement précité (CE) N° 1234/2008 est consultable sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02008R1234-20210513>

Ce règlement est applicable depuis le 1er janvier 2010 aux AMM issues de procédures d'autorisation centralisées, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées, et depuis le 4 août 2013 aux AMM issues de procédures d'enregistrement nationales.

Les médicaments homéopathiques et traditionnels à base de plantes faisant l'objet d'une procédure d'enregistrement sont exclus du champ d'application du règlement « Modifications ». Néanmoins, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-100-1 du CSP, les modifications des enregistrements de médicaments homéopathiques et de médicaments traditionnels à base de plantes sont présentées et instruites dans les conditions prévues aux chapitres Ier et II bis du règlement « Modifications » (décret n° 2015-709 du 22 juin 2015, article 3).

Le règlement « Modifications » vise toute modification apportée aux termes de la décision d'autorisation de mise sur le marché ou du dossier technique correspondant, à l'exception des modifications suivantes :

- ◆ Changements d'un élément de l'étiquetage ou de la notice non liés à une modification du RCP : ils doivent être soumis par le demandeur aux autorités compétentes. En l'absence d'objection de la part de l'autorité compétente dans un délai de 90 jours à compter de la date de réception de la demande ces changements peuvent être mises en œuvre (Article 61(3) de la Directive 2001/83/CE et article R. 5121-41 du CSP). Une procédure relative à ces changements intitulée « CMDh standard operating procedure - procedure for article 61(3) changes to patients information » est disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/101.html>.
- ◆ Changement du titulaire de l'AMM : une autorisation de l'ANSM est requise. L'article R. 5121-46 du CSP précise le contenu du dossier que doit fournir le demandeur à l'appui de sa demande. L'ANSM notifie sa décision dans un délai de 60 jours. A défaut, le transfert de l'AMM est réputé accepté.
- ◆ Changement relatif à l'exploitant de l'AMM en France : une autorisation de l'ANSM est requise. L'article R. 5121-41 du CSP précise que le titulaire de l'AMM doit soumettre tout projet de modification de la notice et de l'étiquetage. L'ANSM notifie sa décision dans un délai de 90 jours. A défaut, le changement d'exploitant est réputé accepté.

Lorsqu'une modification entraîne la révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de l'étiquetage ou de la notice, cette révision est considérée comme faisant partie intégrante de cette modification.

## 2.1. Les différentes catégories de modifications

---

L'article 23ter de la directive 2001/83/CE précise les dispositions relatives aux modifications d'AMM. L'annexe II du règlement « Modifications » précise les modifications qui doivent être classées en modifications de type IA et de type II.

En complément, la Commission européenne a établi des lignes directrices pour faciliter l'interprétation et l'application du règlement « Modifications ».

Ces lignes directrices intitulées « *lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01)* » sont consultables sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04))

Elles couvrent les différentes catégories, soit :

- ◆ Modification mineure de type IA : toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles ;
- ◆ Modification mineure de type IB : toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension ;
- ◆ Modification majeure de type II : toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM telle que définie à l'annexe I du règlement, et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.
- ◆ Les extensions d'AMM : toute modification qui figure à l'annexe I du Règlement Modification et qui remplit les conditions qui y sont exposées.
- ◆ Les mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité : toute modification provisoire des termes d'une AMM rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament. Ces changements urgents doivent ensuite être introduits via une demande de modification(s) correspondante.

## 2.2. Traitement des modifications

---

Le règlement «Modifications» et l'annexe des lignes directrices de la Commission européenne présentent une liste de changements considérés comme modifications mineures de type IA et IB et modifications majeures de type II. Les extensions d'AMM sont listées dans l'Annexe I du règlement précité.

Les modalités d'examen des différents types de modification avec le calendrier des différentes étapes de la procédure, de la recevabilité à la décision de l'autorité compétente modifiant les annexes de l'AMM le cas échéant, sont détaillées dans les lignes directrices de la Commission européenne.

En outre, les lignes directrices détaillent, en annexe, les caractéristiques des différentes catégories de modifications, et apportent le cas échéant, des précisions sur les données scientifiques à communiquer pour des modifications spécifiques et sur la façon dont ces données doivent être documentées.

Toute demande de modification doit contenir les éléments listés dans l'annexe IV du règlement et doit être présentée selon le format de l'avis aux demandeurs « Notice to Applicants » volume 2B, consultable sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en)

Des recommandations relatives aux modifications d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle intitulées « *Best Practice Guides regarding the submission and processing of variation applications within the Mutual Recognition Procedure* » sont disponibles sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/96.html>.

Ces recommandations sont applicables aux modifications d'AMM en procédure nationale depuis le 4 août 2013.

Les différentes catégories de modifications et procédures particulières décrites ci-après font l'objet de recommandations spécifiques, articulées en chapitres accessibles sur le site du CMDh à l'aide du lien général susmentionné.

En outre, un document « questions/réponses » du CMDh concernant la soumission de modifications d'AMM intitulé « *Q/A-list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008* » est disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/20.html> (rubrique « variations »).

Il est rappelé par ailleurs, qu'aux fins de l'application des procédures européennes de répartition des tâches (voir chapitre 2.4) et de groupes de modifications (voir chapitre 2.3) :

- ◆ la définition de l'AMM correspond à celle de l'AMM globale comprenant tous les dosages et toutes les formes pharmaceutiques ;
- ◆ les demandeurs appartenant à la même société mère ou au même groupe de sociétés et les demandeurs ayant conclu des accords ou exerçant des pratiques concertées pour la mise sur le marché d'un médicament doivent être considérés comme le même titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Ne sont présentées ci-après que les principales caractéristiques relatives à l'examen des différents types de modifications** des médicaments enregistrés selon une procédure d'autorisation nationale ou européenne (MRP/DCP).

Pour plus de détails, se reporter aux lignes directrices de la Commission et aux chapitres correspondants des recommandations du CMDh précitées.

### 2.2.1. Modifications mineures de type IA

Ces modifications ne nécessitent pas d'approbation préalable par les autorités compétentes mais doivent être notifiées simultanément, selon la procédure, à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'Agence européenne (EMA) par le titulaire, dans les 12 mois au plus tard, qui suivent leur mise en œuvre (procédure « Do and Tell »).

Cependant, certaines modifications mineures de type IA nécessitent une notification immédiate dès leur mise en œuvre pour garantir la surveillance continue du médicament concerné ; ce sont les modifications de type IA<sub>IN</sub>.

#### Exemples :

IA<sub>IN</sub> : *changement de nom et/ou d'adresse du titulaire*

IA : *changement du code ATC*

Les lignes directrices de la Commission européenne comportent, en annexe, une liste de modifications de type IA et précisent les conditions à remplir pour qu'une modification relève d'une procédure de type IA et quelles modifications mineures de type IA doivent être notifiées immédiatement après leur mise en œuvre.

Le titulaire doit notifier les modifications de type IA dans le cadre d'une **mise à jour annuelle (ou « annual update »)** répertoriant les changements mis en œuvre au cours des 12 derniers mois (cf. chapitre 2.3)

L'annual update doit être soumis au plus tôt 9 mois après la mise en œuvre de la première modification de type IA, et au maximum 12 mois après sa mise en œuvre.

Les modifications de type IA<sub>IN</sub> restent soumises à une notification immédiate.

Par conséquent, celles-ci sont incluses dans l'annual update uniquement si celui-ci est soumis immédiatement après la mise en œuvre de la modification de type IA<sub>IN</sub>.

Toutefois, dans certains cas, la soumission de modifications de type IA « isolées » (hors IAIN), en dehors de l'annual update est permise dans certains cas dérogatoires :

- lorsque la modification de type IA vise à résoudre une situation de tension d'approvisionnement, en accord avec l'avis du groupe européen MSSG (Executive steering group on shortages and safety of medicinal products) ;
- lorsque la modification de type IA vise à répondre à une urgence de santé publique, sur avis des autorités compétentes ;
- lors d'une mise à jour du dossier d'AMM avant une inspection de routine ou avant un transfert de titulaire ;
- sur demande des autorités compétentes, dans des cas exceptionnels ;
- lorsque la modification de type IA a été précédemment refusée dans le cadre d'un annual update et que l'autorité compétente a demandé une nouvelle soumission immédiate.

En outre, le titulaire peut déposer :

- un **groupe de modifications (ou « grouping »)** lorsque des modifications mineures de type IA apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché sont notifiées simultanément avec des modifications de type IB, II ou une extension (cf chapitre 2.3).
- un **supergroupe de modifications (ou « super-grouping »)** lorsque des modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA sont notifiées simultanément et correspondent à l'un des cas énumérés dans les lignes directrices (cf chapitre 2.3).

L'autorité compétente informe le titulaire du résultat de l'examen de la demande de modification de type IA dans les 30 jours qui suivent la réception de la demande.

Le cas échéant, l'autorité compétente modifie la décision accordant l'AMM dans les 6 mois suivant cette information, sous réserve que tous les documents nécessaires à cette modification aient été fournis aux états membres concernés.

Si la modification n'est pas acceptée, le titulaire doit arrêter l'application des modifications déjà mises en œuvre.

## 2.2.2. Modifications mineures de type IB

Les modifications mineures de type IB doivent être notifiées avant leur mise en œuvre par le titulaire simultanément à tous les États membres concernés, à l'autorité nationale compétente ou à l'EMA selon la procédure. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la modification est jugée acceptable avant de mettre en œuvre la modification (procédure « Tell, Wait and Do »).

Selon l'article 3 du règlement, une modification qui n'est ni une extension, ni classifiée dans les lignes directrices de la Commission européenne, ni par les recommandations émises conformément aux dispositions prévues à l'article 5, doit être considérée comme une modification mineure de type IB : on parle de type IB par défaut (voir également chapitre 2.2.4).

Les lignes directrices comportent, en annexe, une liste non exhaustive de modifications devant être considérées comme modification de type IB.

Des modifications de type IB peuvent être groupées avec d'autres modifications concernant la même AMM, si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du Règlement ou en accord avec l'Etat membre de référence, l'autorité compétente ou l'EMA (voir chapitre 2.3).

En outre, dans le cas des AMM purement nationales et lorsqu'un seul état membre est concerné, le titulaire peut soumettre plusieurs modifications de type IB ou le même groupe de modifications concernant différentes AMM dans une demande unique, après accord de l'autorité compétente (Voir chapitre 2.3). Les modifications proposées doivent être identiques pour toutes les AMM incluses dans la demande groupée.

Lorsque la même modification de type IB ou le même groupe de modifications affecte différentes AMM, le titulaire doit soumettre ces modifications dans une seule demande selon la procédure de répartition des tâches ou « worksharing » (Voir chapitre 2.4).

Après réception d'une notification correcte et complète, dont le positionnement en IB est recevable, l'autorité compétente a **30 jours** pour notifier les conclusions de l'évaluation. Si aucune notification n'est envoyée dans les 30 jours, la modification est réputée acceptée (autorisation implicite). Le titulaire peut mettre en œuvre les changements acceptés avant la mise à jour de l'AMM par l'autorité compétente.

Si l'autorité compétente estime que la modification ne peut être acceptée, elle en informe le titulaire qui a alors 30 jours pour soumettre ses réponses. En l'absence de réponse de la part du titulaire, la modification est réputée rejetée.

L'autorité compétente informe dans les 30 jours suivant la réception des réponses du titulaire de l'acceptation ou du rejet définitif de la modification.

Le cas échéant, l'autorité compétente modifie la décision accordant l'AMM dans les 6 mois suivant cette information, sous réserve que tous les documents nécessaires à cette modification aient été fournis aux états membres concernés.

### 2.2.3. Modifications majeures de type II

Ces modifications nécessitent d'être approuvées par l'autorité compétente avant leur mise en œuvre.

Les lignes directrices listent, en annexe, les changements devant être considérés comme des modifications de type II.

Le titulaire peut demander un positionnement en modification de type II, lors de la soumission, pour une modification qui n'est pas une extension et dont la classification est indéterminée. Cette possibilité est également offerte aux États membres, à l'autorité compétente ou à l'EMA, lors de la recevabilité de la demande, s'il s'avère qu'une modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament concerné. Auquel cas, le titulaire sera invité à réviser sa demande et à la compléter conformément aux exigences d'une demande de modification majeure de type II.

Le titulaire soumet une demande simultanément dans tous les États membres, l'autorité compétente ou l'EMA, selon la procédure.

Le titulaire peut grouper la soumission de plusieurs modifications majeures de type II, ou grouper la soumission de modifications majeures de type II avec des modifications mineures, pour la même AMM dans une seule demande, si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du règlement ou en accord avec l'état membre de référence, l'autorité compétente ou l'EMA (Voir chapitre 2.3).

En outre, dans le cas des AMM purement nationales et lorsqu'un seul Etat membre est concerné, le titulaire peut soumettre plusieurs modifications de type II ou le même groupe de modifications concernant différentes AMM dans une demande unique, après accord de l'autorité compétente (Voir chapitre 2.3). Les modifications proposées doivent être identiques pour toutes les AMM incluses dans la demande groupée.

Par ailleurs, le titulaire doit soumettre la même modification de type II ou le même groupe de modifications concernant différentes AMM dans une seule demande dans le cadre de la procédure de répartition des tâches ou « worksharing » (Voir chapitre 2.4).

La procédure d'évaluation commence lorsque la demande est considérée comme conforme. La date de début de la procédure est la date de l'accusé de réception, par l'autorité compétente, de cette demande conforme.

Un calendrier de **60 jours** est généralement appliqué. Toutefois, ce calendrier peut être réduit selon l'urgence, par exemple en cas de modification concernant la sécurité d'utilisation du médicament ou étendu à **90 jours** pour les modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques ou dans le cas de groupe de modifications complexe (ne correspondant pas à l'un des cas énumérés à l'annexe III du règlement).

Ces délais peuvent être suspendus en cas de demande d'informations complémentaires par l'autorité compétente.

L'évaluation des réponses peut prendre de 30 à 60 jours.

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et en cas de désaccord d'un Etat membre concerné, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, l'Etat membre de référence saisit le groupe de coordination (CMDh) en vue d'une procédure d'arbitrage, en application de l'article 13 du règlement.

Quand un groupe de modifications est référé au CMDh, le groupe entier est suspendu jusqu'à la décision finale. Seules les modifications concernées seront discutées au CMDh (Voir chapitre 2.3).

Le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation par l'autorité compétente, sous réserve de l'envoi à l'ANSM des documents nécessaires pour modifier l'AMM et le cas échéant, une modification de la décision d'AMM lui sera adressé dans les 2 mois suivant l'approbation par l'autorité compétente.

Dans le cas où une procédure de saisine du CMDh a été lancée, la mise en œuvre ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de cette procédure.

#### **2.2.4. Cas des modifications imprévues (« Unforeseen variations »)**

A des fins de classification, il convient de rappeler qu'une modification peut être considérée, par défaut, comme une modification mineure de type IB, lorsqu'elle n'est pas une extension et que sa classification est indéterminée après application des dispositions prévues par le règlement et en tenant compte des lignes directrices de la Commission européenne, ainsi que, le cas échéant, des recommandations émises selon les dispositions prévues à l'article 5.

Avant la soumission d'une modification dont la classification n'est pas prévue, le titulaire peut demander à l'autorité compétente, à l'Etat membre de référence ou à l'EMA, selon la procédure, d'émettre une recommandation sur la classification de la modification, conformément aux dispositions prévues à l'article 5 du règlement « Modifications ».

La recommandation sur la classification est émise dans les 60 jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'EMA et au CMDh.

L'EMA et le CMDh publient ces recommandations sur leurs sites respectifs après suppression de l'ensemble des données de nature commerciale confidentielle (<http://www.hma.eu/293.html>)

#### **2.2.5. Extensions d'AMM**

L'annexe I du règlement «Modifications» présente une liste de changements considérés comme des extensions d'AMM.

Une « extension » est évaluée selon la même procédure que l'autorisation initiale de mise sur le marché à laquelle elle se rapporte et sera incluse dans ladite autorisation ou fera l'objet d'une nouvelle AMM après approbation.

Le titulaire soumet une demande simultanément dans tous les États membres, l'autorité compétente ou l'EMA, selon la procédure.

Le titulaire peut grouper la soumission de plusieurs extensions, ou grouper la soumission d'extensions avec d'autres modifications, pour la même AMM dans une seule demande (Voir chapitre 2.3), si ces modifications correspondent à l'un des cas listés dans l'annexe III du Règlement ou en accord avec l'état membre de référence, l'autorité compétente ou l'EMA.

En revanche, les demandes d'extensions sont exclues de la procédure de répartition des tâches.

Après accusé réception d'une demande conforme par l'autorité compétente, cette demande sera évaluée, selon la procédure, de la même manière qu'une demande initiale d'autorisation de mise sur le marché.

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, il convient de se reporter aux recommandations du CMDh intitulées « *Extension applications in mutual recognition and decentralised procedures Member states recommendations* » accessibles sur le site du CMDh à partir du lien :

<http://www.hma.eu/91.html>

### **2.2.6. Cas particulier : mise à jour annuelle des vaccins antigrippaux humains ou des vaccins contre le coronavirus humain**

Les modifications relatives aux changements de la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain ou d'un vaccin contre le coronavirus humain font l'objet d'une procédure spécifique « accélérée » ;

Pour les mises à jour annuelles des vaccins contre le coronavirus humain, cette procédure ne s'applique qu'après une annonce publique de l'EMA. L'annonce est publiée par l'EMA et précise le délai d'introduction de la demande.

Toutes les autres modifications concernant ces vaccins suivent les procédures habituelles, à l'exception des situations d'urgence de santé publique à l'échelle de l'Union européenne reconnue par la Commission européenne en vertu du règlement (UE) 2022/2371 du Parlement européen et du Conseil qui suivent la procédure définie à l'article 21 du règlement « Modifications ».

Après accusé réception d'une demande conforme, l'autorité compétente ou l'EMA, selon la procédure évalue la demande dans un délai de **45 jours**. Ce délai est suspendu en cas de demande d'informations supplémentaires par l'autorité compétente.

### **2.2.7. Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité**

L'article 22 du règlement (CE) N° 1234/2008 modifié prévoit que, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, le titulaire puisse prendre, de sa propre initiative, des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

Il est également prévu que ces mesures puissent être imposées par la Commission européenne (pour les produits enregistrés selon une procédure centralisée) ou les autorités compétentes (pour les autres procédures).

Le titulaire informe les autorités compétentes concernées ou l'EMA des restrictions envisagées.

En l'absence d'objection de la part de ces autorités compétentes ou de l'EMA dans un délai de 24 heures, les mesures de restriction urgentes sont réputées acceptées.

Qu'elle soit sollicitée par les titulaires ou imposée par les autorités, la demande correspondante de modification définitive des termes de l'AMM doit ensuite être soumise par le titulaire dans un délai de 15 jours.

## 2.3. Traitement des groupes de modifications (« annual update », « super-groupings » et « groupings »)

---

Les titulaires d'AMM ont la possibilité de présenter en une demande unique plusieurs modifications concernant une ou plusieurs AMM, dans les conditions déterminées par le règlement.

### Mise à jour annuelle ou « Annual update »

Le titulaire doit notifier les modifications de type IA dans le cadre d'une mise à jour annuelle (ou « annual update ») répertoriant les changements mis en œuvre au cours des 12 derniers mois.

L'annual update doit être soumis au plus tôt 9 mois après la mise en œuvre de la première modification de type IA, et au maximum 12 mois après sa mise en œuvre.

Toutefois, dans certains cas, la soumission de modifications de type IA « isolées » (hors IAIN), en dehors de l'annual update est permise dans certains cas dérogatoires : cf chapitre 2.2.1.

### Supergroupe de modifications (ou « Super-grouping »)

Le titulaire peut déposer un **supergroupe de modifications (ou « Super-grouping »)** lorsque des modifications des termes de plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par le même titulaire lorsque la ou les mêmes modifications mineures de type IA/IA<sub>IN</sub> sont notifiées simultanément et correspondent à l'un des cas énumérés dans les lignes directrices. Les modifications proposées doivent être identiques pour toutes les AMM incluses dans la demande groupée et aucune modification produit-spécifique n'est autorisée.

### Groupes de modifications (ou « grouping ») :

Le titulaire peut déposer un groupe de modifications (ou « grouping ») lorsque des modifications apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché sont notifiées simultanément.

L'annexe III du règlement fait référence à plusieurs cas où le titulaire peut soumettre, dans une demande unique, plusieurs modifications de types IA, IA<sub>IN</sub>, IB, II ou des demandes d'extension des termes d'une même autorisation de mise sur le marché en une seule demande.

Les différentes modifications envisagées sont liées et relèvent des cas visés à l'annexe III du règlement ou, à défaut, après accord préalable de l'EMA ou de l'Etat membre de référence après concertation avec les Etats membres concernés.

Des exemples peuvent être trouvés dans le document du CMDh intitulé « *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products* » disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/96.html>.

**NB** : Lorsque des modifications apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché sont de type IA uniquement ou une combinaison de type IA et IA<sub>IN</sub>, le groupe de modifications ne peut être soumis que dans le cadre d'un annual update.

Lorsque ce groupe comporte plusieurs types de modifications, il doit être soumis en fonction de la modification la plus « élevée ».

Lorsque le groupe comprend une ou plusieurs extensions de gamme et d'autres modifications concernant le même médicament. Le groupe est alors instruit selon la même procédure que la demande d'AMM initiale.

Concernant les AMM purement nationales, les mêmes groupements sont possibles aux différences suivantes près :

- ◆ le titulaire peut soumettre un groupe de modifications pour une AMM dans une demande unique si elle ne concerne qu'un seul état membre. Si plusieurs états membres sont concernés, une procédure de répartition des tâches doit être engagée ;

- ◆ le titulaire peut soumettre une ou plusieurs modifications concernant différentes AMM, sous la forme d'un groupe, à condition que ces modifications soient identiques pour tous les produits et qu'un seul état membre soit concerné.

L'instruction de ces groupes de modifications est régie par les dispositions nationales de l'autorité compétente concernée.

La gestion et le calendrier appliqués au groupe dépendront de la classification de la modification « la plus élevée ».

Lors de la finalisation de la procédure d'évaluation, une conclusion sera rédigée pour chacune des modifications et non pour l'ensemble du groupe.

Le titulaire a la possibilité de retirer une modification du groupe lorsqu'une conclusion négative est pressentie.

Dans un groupe de modifications comprenant au moins une modification de type II ou une extension, lorsque l'une des modifications ne peut être acceptée par l'un des états membres concernés, l'Etat membre de référence saisit le CMDh en vue d'une procédure d'arbitrage, en application de l'article 13 du règlement. En général, le groupe entier est suspendu jusqu'à la décision finale, mais seules les modifications concernées seront discutées au CMDh.

La mise en œuvre ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de la procédure de saisine.

## **2.4. Procédure particulière de répartition des tâches (procédure de « worksharing »)**

---

La procédure de « worksharing » est une procédure obligatoire pour les modifications de types IB et II en application des dispositions prévues à l'article 20 du règlement (CE) n°1234/2008 modifié.

Les titulaires d'AMM présentent en une demande unique, la même modification de type IB, la même modification de type II ou le même groupe de modifications correspondant à l'un des cas visés à l'annexe III du règlement ou moyennant un accord passé à cet effet avec l'Etat membre de référence ou l'EMA pour autant qu'il ne comporte pas de demande d'extension, lorsque ces éléments se rapportent à plusieurs AMM détenues par le même titulaire, quel que soit le type de procédure (toutes les combinaisons étant possibles), ou à plusieurs AMM purement nationales d'un même titulaire dans plus d'un Etat membre.

Lorsqu'un groupe de modifications est soumis dans le cadre d'une procédure de « worksharing », ce groupe peut également comprendre des modifications de type IA associées à des modifications de type IB ou de type II.

Les extensions d'AMM sont exclues des procédures de « worksharing ».

Dans des cas exceptionnels et justifiés, après accord des autorités compétentes ou de l'EMA, le cas échéant, la procédure de répartition des tâches peut être appliquée à plusieurs AMM détenues par plusieurs titulaires dans plus d'un Etat membre (par exemple, les titulaires ayant travaillé en consortium).

La procédure de répartition des tâches est mise en place pour éviter de reproduire inutilement les mêmes travaux d'évaluation de ces modifications : celles-ci sont examinées par une seule autorité, appelée « autorité de référence » (choisie parmi les Etats membres et l'EMA pour le compte des autres autorités concernées).

Lorsqu'au moins un médicament concerné par cette procédure a été autorisé selon la procédure centralisée, l'autorité de référence est automatiquement l'EMA.

Dans les autres situations, l'autorité compétente d'un Etat membre, choisie par le titulaire d'AMM sera l'autorité de référence, sous réserve de l'accord de celle-ci. Le titulaire d'AMM est invité à proposer plusieurs autorités compétentes, par ordre de préférence.

Lorsque l'autorité de référence privilégiée n'est pas en mesure d'accepter d'agir en tant qu'autorité de référence, elle informe le titulaire d'AMM dans un délai maximum de 7 jours. Le titulaire d'AMM doit ensuite immédiatement contacter l'autorité de référence privilégiée suivante, qui doit alors confirmer sa disponibilité.

En cas de refus de la part de ces autorités, le CMDh est saisi et désignera l'autorité de référence.

Lorsque le titulaire souhaite que la France agisse en tant qu'autorité de référence, il adresse sa lettre d'intention (ou « letter of intent ») dûment remplie à l'ANSM par voie électronique uniquement, à l'adresse suivante : [slot.france@ansm.sante.fr](mailto:slot.france@ansm.sante.fr).

Afin de faciliter la planification de la procédure, il est vivement conseillé aux titulaires d'AMM d'annoncer une procédure de « worksharing » à l'autorité de référence privilégiée au moins deux semaines avant la date de soumission prévue.

Pour pouvoir démarrer une procédure de « worksharing », il est attendu que les mêmes changements s'appliquent aux différents produits concernés ; ces changements ne doivent pas conduire à une évaluation spécifique pour chacun des produits. Par conséquent, lorsque les mêmes changements demandés pour les différents produits exigent la soumission de données individuelles spécifiques pour chaque médicament concerné, entraînant pour chacun des produits, une évaluation spécifique distincte, de tels changements ne peuvent pas faire l'objet d'une procédure de « worksharing ».

Il n'est pas nécessaire que les AMM incluses dans une procédure de « worksharing » aient déjà fait l'objet d'une harmonisation.

Dans le cadre d'une procédure de « worksharing », le dossier doit être soumis selon les règles habituelles en vigueur pour les modifications ordinaires. Ce dossier unique doit comprendre toutes les modifications demandées pour tous les médicaments concernés et doit être soumis à toutes les autorités compétentes.

La gestion et le calendrier appliqués à la procédure de « worksharing » dépendront de la classification de la modification « la plus élevée ».

Pour les modifications de type II ou les groupes de modifications qui comprennent une modification de type II, le délai d'évaluation habituel de 60 jours peut être réduit compte tenu de l'urgence (en particulier pour les données de sécurité d'emploi) ou étendu à 90 jours pour les modifications de type II concernant une modification ou un ajout d'indication thérapeutique ou dans le cas de groupe de modifications complexe (ne correspondant pas à l'un des cas énumérés à l'annexe III du règlement).

Si la demande concerne une/des modification(s) de type IB uniquement ou un groupe de modifications pour lequel le type IB est le type de modification le plus élevé, le calendrier des modifications de type IB sera appliqué.

Lorsque l'une des modifications ne peut être acceptée par l'un des Etats membres concernés, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, l'autorité de référence saisit le CMDh en vue d'une procédure d'arbitrage, en application de l'article 13 du règlement. La procédure de répartition des tâches est suspendue jusqu'à ce qu'une décision soit adoptée.

Le titulaire peut mettre en œuvre les changements dès réception de l'approbation de fin de procédure pour les modifications de type IB et les modifications de type II sans impact sur les annexes de l'AMM. Pour les modifications de type II avec un impact sur les annexes de l'AMM, le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation, sous réserve de l'envoi des documents nécessaires pour modifier l'AMM.

Dans le cas où une procédure de saisine du CMDh a été lancée, la mise en œuvre ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de la procédure.

### 3. RENOUELEMENT D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Quelle que soit la procédure d'enregistrement, l'AMM ou l'enregistrement est délivré pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

#### 3.1. AMM centralisée

---

Le renouvellement de ces AMM est prévu par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. Un dossier de demande doit être déposé par le titulaire de l'AMM auprès de l'EMA au moins 9 mois avant l'expiration de l'AMM.

A cette fin le cadre réglementaire précité est complété par une ligne directrice de l'EMA intitulée « *Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure* », qui précise notamment le contenu des dossiers de renouvellement des AMM centralisées et qui est accessible en ligne sur le site de l'EMA à l'adresse suivante : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/03/WC500124501.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/03/WC500124501.pdf)

D'autres documents sont disponibles sur le site de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu/ema/>) :

- ◆ « *Questions and answers on transitional arrangements concerning the entering into force of the new pharmacovigilance rules provided by directive 2010/84/EU amending directive 2001/83/EC and regulation n°1235/2010 amending regulation n°726/2004 de février 2012* »
- ◆ « *Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency* »

#### 3.2. AMM nationale et en procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée

---

Le renouvellement de ces AMM est prévu par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifiée, et par l'article R. 5121-45 du code de la santé publique.

Le dossier de demande de renouvellement doit être déposé à l'ANSM au plus tard **9 mois avant l'expiration** de l'AMM.

##### 3.2.1. AMM en MRP et DCP

Une ligne directrice du CMDh intitulé « *CMDh best practice guide on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures* », qui précise notamment le contenu des dossiers de demande de renouvellement des AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée ainsi que le déroulement de la procédure, et qui est accessible à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/95.html>.

Dans certains cas une procédure de renouvellement « allégé » (shortened renewal) peut-être mise en place ; les différentes situations pour lesquelles cela est possible, la documentation à soumettre ainsi que le calendrier pour une telle procédure sont décrits dans la ligne directrice du CMDh précitée.

### 3.2.2. AMM nationales

Les modalités et le contenu du dossier de demande de renouvellement sont prévus aux articles L. 5121-8 et R. 5121-45 du CSP, ainsi que dans l'arrêté du 6 mai 2008 et dans l'arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-45 du CSP et du 2° de l'article 59 du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et relatif au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché accessible sur le site de Légifrance (<http://www.legifrance.fr>). Les modalités et le contenu du dossier de renouvellement des enregistrements des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes sont prévus à l'article R.5121-99 du CSP ainsi que dans les arrêtés du 6 mai 2008 pris en application de cet article (arrêtés relatifs respectivement au renouvellement de l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes et au renouvellement de l'enregistrement des médicaments homéopathiques).

En cas de silence de l'agence au jour de l'expiration de l'AMM, celle-ci est considérée comme renouvelée à cette date (renouvellement tacite). Il en est de même pour les enregistrements des médicaments homéopathiques ou des médicaments traditionnels à base de plantes.

Un document question/réponse intitulé -« *Questions faisant suite à la publication du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance* » intègre des réponses relatives au renouvellement des AMM et est disponible sur le site de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Conformément à l'article R.5121-45 du code de la santé publique, une fois renouvelée, l'AMM est délivrée sans limitation de durée (renouvellement illimité) sauf justification contraire notamment pour des raisons relatives à la pharmacovigilance (renouvellement quinquennal) Il en est de même pour les enregistrements des médicaments homéopathiques ou des médicaments traditionnels à base de plantes (article R. 5121-99).

## 4. CADUCITE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

Un avis aux titulaires d'AMM et d'enregistrement décrivant la procédure relative à l'application de la clause de caducité des AMM et des enregistrements, ainsi qu'aux demandes de dérogations est disponible sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/caducite-des-amm-et-des-enregistrements>

## 5. PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

### 5.1. Champ de la pharmacovigilance

---

La pharmacovigilance s'exerce :

- ◆ Pour les médicaments et pour les produits devant faire l'objet de l'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 5121-8 du CSP, après la délivrance de cette autorisation ;
- ◆ Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-12 du CSP, après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU),
- ◆ Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article L. 5121-13 du CSP, après l'enregistrement prévu à cet article ;
- ◆ Pour les médicaments traditionnels à base de plantes mentionnés à l'article L. 5121-14-1 du CSP, après l'enregistrement prévu à cet article ;
- ◆ Pour les autres produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP après leur délivrance (concerne les préparations magistrale, hospitalière, officinale, officinale divisée, les médicaments génériques, etc.)
- ◆ Pour les allergènes, préparés spécialement pour un seul individu, mentionnés à l'article L. 4211-6 du CSP, après la délivrance de l'autorisation prévue par cet article ;
- ◆ Pour les médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine, sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 14° de l'article L. 5121-20 du CSP ;
- ◆ Pour les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-9-1 du CSP après la délivrance de l'autorisation prévue à ce même article.

La pharmacovigilance repose sur :

- ◆ Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du CSP, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152 du CSP, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement ;
- ◆ Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP ;
- ◆ La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP.

Ce document ne concerne pas la pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques, qui est régie par la directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

## 5.2. Textes réglementaires

---

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne :

### ***Au niveau Européen***

- ◆ Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments
- ◆ Règlement (UE) n°1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010
- ◆ Règlement (UE) n°1027/2012 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012
  
- ◆ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ◆ Directive 2010/84/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE (entrée en vigueur le 21 juillet 2012)
- ◆ Directive 2012/26/UE modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE (entrée en vigueur le 28 octobre 2013)
- ◆ Règlement d'exécution (UE) n°520/2012 de la Commission sur l'exécution des activités de pharmacovigilance
- ◆ Les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP).

### ***Au niveau National***

- ◆ Loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme
- ◆ Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance modifié par les décrets n°2004-99 du 29 janvier 2004 et n°2007-1860 du 26 décembre 2007
- ◆ Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang
- ◆ Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain
- ◆ Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- ◆ Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. L'ANSM a publié sur son site un document question-réponse relative à la publication de ce décret.
- ◆ Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 pris pour la transposition de la directive 2012/26/UE du 25 octobre 2012 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ◆ Décision du Directeur général de l'ANSM du 2 février 2018, relative au Bonnes pratiques de pharmacovigilance.

## 5.3. Principales obligations de l'industriel en matière de pharmacovigilance

---

### 5.3.1. Mise en place d'un système de pharmacovigilance

Afin de s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament met en œuvre un système de pharmacovigilance pour procéder au recueil et à l'évaluation scientifique des effets indésirables, et ce, dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

Le système de pharmacovigilance mis en place est décrit dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance.

La mise en place, la gestion du système de pharmacovigilance et le contenu du dossier permanent sont décrits par les chapitres I et II du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 et par les modules I et II des GVP.

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament dispose en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance résidant et exerçant dans un État membre de l'Union européenne, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance.

En France, l'entreprise dispose d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance (responsable local) rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance. Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Les missions de la personne qualifiée au niveau européen et de la personne de référence au niveau national sont décrites à l'article R. 5121-164 du CSP.

### 5.3.2. Obligations en matière de déclaration

#### *Les effets indésirables*

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament est tenu d'enregistrer et de déclarer par voie électronique à la base de données européenne « EudraVigilance » tous les cas d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament, dont il a connaissance, que ces effets aient été signalés de façon spontanée par des professionnels de santé ou des patients, ou observés lors d'une étude post-autorisation.

L'ANSM a publié sur son site une information destinée aux patients, aux professionnels de santé et aux entreprises pharmaceutiques relative au signalement des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament.

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>

Plus particulièrement, une information à destination des entreprises pharmaceutique relative à la transmission électronique des observations individuelles d'effets indésirables est disponible à l'adresse suivante :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-un-effet-indesirable-si-vous-etes-un-laboratoire-pharmaceutique>

### 5.3.3. Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché doivent soumettre aux autorités compétentes des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) contenant :

- a) des résumés des informations sur les bénéfices et les risques du médicament ;
- b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament ;
- c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

Ces PSURs sont soumis sous format électronique via le PSUR repository, quelle que soit la procédure d'enregistrement (Centralisée, MRP/DCP ou purement nationale). L'EMA et les autorités compétentes de l'ensemble des Etats membres ont ainsi accès aux dossiers.

Par dérogation, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché pour des médicaments visés à l'article 10 de la directive 2001/83 précitée, paragraphe 1 (les génériques) ou à l'article 10 bis (les médicaments à usage médical bien établi) ainsi que les titulaires d'enregistrements correspondant à des médicaments visés aux articles 14 (les médicaments homéopathiques faisant l'objet d'un enregistrement) ou 16 bis (les médicaments à base de plantes faisant l'objet d'un enregistrement) ne sont pas tenus de transmettre un rapport périodique actualisé de sécurité sauf :

- ◆ lorsque la soumission de tels rapports constitue une condition de l'autorisation de mise sur le marché ;
- ◆ sur demande des autorités compétentes lorsque le médicament soulève des préoccupations en matière de pharmacovigilance ou lorsqu'il n'existe plus de rapport périodique actualisé de sécurité pour une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

La date de soumission et la périodicité de dépôt des PSUR sont harmonisées au niveau européen afin que ces rapports puissent faire l'objet d'une évaluation européenne unique. Ces informations figurent sur la liste EURD publiée par l'EMA sur son site internet : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs>

#### **5.3.4. Obligations en matière de gestion du risque des médicaments**

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament :

- ◆ met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ou chaque produit dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée après le 21 juillet 2012 ;
- ◆ surveille les résultats des mesures de réduction des risques décrites dans le plan de gestion des risques ;
- ◆ tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou aux produits ;
- ◆ veille à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament et survenus dans un État membre de l'Union européenne ou un État partie à l'Accord sur l'Espace économique européen (EEE) ou un pays tiers soient accessibles dans la base «Eudravigilance».

La mise en place et la gestion du système de gestion des risques sont décrites dans le GVP module V (Guideline on good pharmacovigilance practices - Module V Risk management systems) disponible à l'adresse suivante :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

### 5.3.5. Obligations en matière de communication et de transparence

Les AMM de tous les médicaments autorisés dans l'Union Européenne doivent mentionner dans le RCP et la notice une phrase incitant expressément les professionnels de santé et les patients à la notification des effets indésirables.

De plus, les médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée (médicament contenant une nouvelle substance active autorisée dans l'UE depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2011, médicament biologique, AMM conditionnelle, AMM sous circonstances exceptionnelles, PASS, etc.) figurent sur une liste européenne publiée et gérée par l'EMA. Ces médicaments sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé sur les notices et sur les RCP, complété d'une courte phrase expliquant sa signification : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée. » depuis septembre 2013. En revanche, ce triangle inversé ne figure pas sur l'emballage des médicaments.

### 5.3.6. Informations pratiques

Toute question relative à la pharmacovigilance, ainsi que toute information ou tout signal relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament pouvant avoir un impact sur la balance bénéfique/risque de ce médicament (« *emerging issues* ») doit être adressée à l'adresse suivante :

[pharmacovigilance@ansm.sante.fr](mailto:pharmacovigilance@ansm.sante.fr)

## HISTORIQUE DES REVISIONS DU DOCUMENT

### **Mars 2025 :**

- Entrée en vigueur du Règlement délégué (EU) 2024/1701 du 11 mars 2024 modifiant le Règlement (CE) n°1234/2008 relatifs aux modifications d'AMM ;
- Suppression des dispositions relatives au renouvellement biennal, l'article L. 5121-11 ayant été abrogé (par la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023).



143/147, boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

[ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)