

Avis aux entreprises assurant la distribution parallèle de spécialités pharmaceutiques à usage humain en France

**Direction Réglementation et Déontologie
Pôle Importation, Exportation et
Qualification des produits de santé**

Sommaire

INTRODUCTION	3
I. La procédure de notification auprès de l'EMA.....	4
II. La procédure d'information de l'ANSM et les obligations incombant au distributeur parallèle	5
II.1 Modalités d'information de l'ANSM et contenu de dossier.....	5
II.2 Communication par l'ANSM des mentions qui doivent figurer sur le conditionnement extérieur de la spécialité.....	6
II.3. Obligations du distributeur parallèle.....	7
III. Les modalités de dépôt de la notification de distribution parallèle	8
Annexe I : Déclaration de distribution parallèle d'une spécialité pharmaceutique à usage humain.....	9
Annexe II : modèle de tableau de suivi des lots des spécialités distribuées parallèlement en France.....	12

INTRODUCTION

L'Article L. 5124-13-2 du Code de la santé publique (CSP) définit la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une distribution parallèle comme une spécialité :

1° Ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004¹ ;

2° Et importée d'un autre Etat membre ou partie à l'Espace économique européen (EEE) par un établissement pharmaceutique autre que le titulaire de l'AMM ou autre que l'entreprise qui en assure l'exploitation en vue de sa commercialisation sur le territoire français.

A cet égard, l'AMM délivrée par la Commission européenne, en application du règlement précité, est valable dans l'ensemble des Etats parties à l'accord sur l'EEE.

La distribution parallèle concerne ainsi des spécialités dont la composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont par conséquent identiques à ceux de la spécialité commercialisée en France puisque bénéficiant de la même AMM.

Elles ne se différencient d'un Etat à un autre que par la version linguistique de la notice d'information destinée au patient et de l'étiquetage et, le cas échéant, par le contenu du conditionnement effectivement commercialisé (présentation).

Des spécificités nationales peuvent en outre figurer sur le conditionnement extérieur au sein d'un cadre bleu (« blue box ») en plus des mentions prévues par l'AMM.

Afin que la commercialisation dans le cadre de la distribution parallèle soit possible, une adaptation du conditionnement de la spécialité pharmaceutique est nécessaire afin de correspondre aux exigences du pays de destination (traduction de la notice et de l'étiquetage, mentions nationales spécifiques apparaissant dans le cadre bleu...).

De même la commercialisation doit intervenir dans des conditions garantissant le respect du circuit pharmaceutique et la traçabilité de la spécialité pharmaceutique.

Par conséquent, conformément aux dispositions de l'article 76(3) de la directive 2001/83/CE modifiée², telles que transposées à l'article R. 5121-136-1³ du CSP, le distributeur parallèle a l'obligation de :

- déclarer les opérations de distribution parallèle auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en application de l'article 57 (o) du règlement précité ;
- notifier à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et au titulaire de l'AMM son intention de distribuer parallèlement en France une spécialité pharmaceutique.

¹ 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

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatifs aux médicaments à usage humain

³ Décret n° 2021-1041 du 4 août 2021 relatif à l'importation et à la distribution parallèles de médicaments

I. La procédure de notification auprès de l'EMA

Le contrôle des opérations de distribution parallèle relève en premier lieu de la compétence de l'EMA.

Aux termes du (o) de l'article 57 du règlement précité, l'EMA est chargée de vérifier que les conditions imposées par la législation pharmaceutique européenne et par l'AMM sont respectées dans le cadre de la distribution parallèle.

Afin d'assurer cette mission, l'EMA a mis en place une procédure contraignante de notification préalable, dont les modalités sont précisées dans divers documents disponibles sur son site Internet⁴.

Ainsi, le distributeur parallèle doit adresser à l'EMA toute information permettant à cette dernière de s'assurer de la conformité de la spécialité pharmaceutique avec l'AMM centralisée, ou encore que les conditions dans lesquelles le changement de conditionnement a été effectué ne portent pas atteinte à l'intégrité du produit et que ce changement a bien été réalisé dans un établissement dûment autorisé au titre de l'activité de fabrication⁵.

Ces vérifications effectuées, l'EMA adresse au distributeur parallèle un document intitulé « Notice for parallel distribution », lui permettant de procéder à l'opération envisagée. Un registre (IRIS) comportant l'ensemble des notifications relatives à la distribution parallèle est consultable sur le site internet de l'EMA⁶.

La notification de distribution parallèle peut être suspendue ou retirée par l'EMA :

- Lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique présente ou est susceptible de présenter un risque pour la santé publique.
Notamment, en cas de suspension ou de retrait de l'AMM, la distribution parallèle doit cesser ;
- Ou lorsque les opérations de distribution parallèle ne sont pas effectuées en conformité avec la notification de distribution parallèle (suspension de l'autorisation de fabrication de l'établissement pharmaceutique en charge du processus de reconditionnement, lorsqu'aucun l'établissement pharmaceutique supplémentaire n'a été autorisé à exercer les activités de reconditionnement...).

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/parallel-distribution>

⁵ Article 40 de la directive 2001/83/CE précitée

⁶ <https://iris.ema.europa.eu/registerpd/>

II. La procédure d'information de l'ANSM et les obligations incombant au distributeur parallèle

L'article R. 5121-136-1 du CSP prévoit que lorsqu'une entreprise envisage d'assurer la distribution parallèle en France d'une spécialité pharmaceutique, elle informe le titulaire de l'AMM de cette intention et transmet à l'ANSM la notification de distribution parallèle émise par l'EMA.

Une telle information est nécessaire à l'ANSM, d'une part, pour transmettre à l'opérateur économique les mentions spécifiques devant apparaître dans le cadre bleu et, d'autre part, pour disposer des éléments lui permettant d'assurer sa mission de santé publique de surveillance post-commercialisation.

Les mentions spécifiques pouvant apparaître dans le cadre bleu sont indiquées dans le document élaboré par la Commission européenne « Notice to Applicants - Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union » (Septembre 2023)⁷.

Ces mentions doivent néanmoins être précisées au cas par cas à l'opérateur économique en application de l'article R. 5121-137 du CSP, en fonction de la spécialité pharmaceutique dont la commercialisation est envisagée (statut légal de délivrance en France, numéro d'identification administrative (code CIP) qui sera différent de celui de la spécialité mise sur le marché dans le cadre du circuit de distribution officiel du titulaire de l'AMM, pictogrammes requis conformément à l'article R. 5121-139 du CSP ...).

II.1 Modalités d'information de l'ANSM et contenu de dossier

En pratique, préalablement à la première commercialisation en France, le distributeur parallèle doit adresser à l'ANSM les éléments suivants :

- 1) Le nom ou la dénomination sociale de l'entreprise qui envisage d'assurer la distribution parallèle et son adresse, ainsi qu'une copie de son autorisation d'ouverture.
L'entreprise qui assure la distribution parallèle doit être établie dans l'EEE, mais pas obligatoirement en France.
Elle doit, conformément à la procédure élaborée par l'EMA, être autorisée au titre de l'activité de distribution en gros (article 77 de la directive 2001/83/CE précitée).
Lorsqu'elle est établie en France et dans la mesure où lui incombent certaines obligations en matière de pharmacovigilance, de suivi et si nécessaire de retrait des lots, elle doit être autorisée au titre de l'activité d'exploitation telle que mentionnée à l'article R. 5124-2, 3° du CSP.

⁷ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/2018_packaging_guidelines_en_1.pdf

- 2) S'il est distinct de l'entreprise qui assure la distribution parallèle, le nom ou la dénomination sociale et l'adresse de l'établissement chargé de la modification du conditionnement.

Un distributeur parallèle ne peut apporter des modifications aux éléments de conditionnement de la spécialité que s'il est titulaire d'une autorisation de fabrication délivrée par l'autorité nationale compétente concernée. Il est lié par les dispositions de cette autorisation, qui incluent le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication (BPF) mentionnées à l'article 47 de la directive précitée⁸.

- 3) Si les lots de la spécialité concernée ne sont pas stockés par l'entreprise qui assure la distribution parallèle ou, le cas échéant, par l'établissement qui a effectué la modification du conditionnement, le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du dépositaire au sens du 4° de l'article R. 5124-2 du CSP qui sera chargé du stockage.
- 4) Les projets des conditionnements de la spécialité telle qu'elle sera commercialisée en France.

A cet égard, l'ANSM peut être amenée à recommander au distributeur parallèle d'apporter des améliorations à la lisibilité du conditionnement, tels que le type, la taille la couleur des caractères utilisés, notamment lorsqu'il apparaît que le conditionnement proposé est susceptible d'entraîner des risques de confusion pour les patients.

Est joint en annexe I 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 déclaration de distribution parallèle.

II.2 Communication par l'ANSM des mentions qui doivent figurer sur le conditionnement extérieur de la spécialité

L'ANSM communique à l'opérateur économique, dans un délai de 30 jours suivant la réception du dossier complet, les mentions qui doivent figurer dans le cadre bleu. Néanmoins, si l'agence estime nécessaire de requérir des informations complémentaires pour se prononcer sur la demande, ce délai est suspendu jusqu'à la réception des éléments demandés.

A défaut, le silence gardé par l'agence dans le délai de 30 jours vaut autorisation de réaliser la distribution parallèle avec le conditionnement proposé par l'opérateur économique.

La liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une notification de distribution parallèle émise par l'EMA est publiée sur le site internet de l'ANSM⁹.

⁸ <https://ansm.sante.fr/actualite> - Décision du 28/05/2024 modifiant la décision du 29/12/2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication - ANSM

⁹ <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-de-distribution-ou-dimportations-paralleles>

II.3. Obligations du distributeur parallèle

- **Lors de la première mise sur le marché** ¹⁰

L'entreprise qui assure la distribution parallèle transmet à l'ANSM, par voie électronique, une copie des éléments de conditionnement de la spécialité mise sur le marché.

- **Lors de chaque opération de distribution parallèle** ¹¹

L'entreprise qui assure la distribution parallèle de la spécialité pharmaceutique communique à l'ANSM le numéro des lots de la spécialité qui font l'objet de la distribution, en rappelant :

- le numéro d'identification administrative,
- le nom,
- le dosage,
- la forme pharmaceutique de la spécialité pharmaceutique distribuée,
- l'Etat de provenance.

Un modèle de tableau reprenant ces différentes informations est joint en annexe II au présent avis.

- **En matière de pharmacovigilance** ¹²

Lorsqu'un effet indésirable d'une spécialité est signalé à une entreprise qui en assure la distribution parallèle, cette dernière procède à la transmission de ce signalement au titulaire de l'AMM de cette spécialité et, le cas échéant, à l'entreprise ou l'organisme qui assure l'exploitation de la spécialité au sens du 3° de l'article R. 5124-2. Elle invite la personne à l'origine de la notification à signaler cet effet indésirable à ces mêmes destinataires.

La procédure élaborée par l'EMA prévoit que le titulaire de l'AMM continue d'assumer les responsabilités qui lui incombent en vertu du droit européen et en particulier celles relatives à la pharmacovigilance. Il reste en outre l'unique interlocuteur pour toute question relative à la spécialité concernée, tant auprès des patients que des professionnels de santé.

- **Lors d'une suspension/abrogation de la notification de distribution parallèle**

L'entreprise assurant la distribution parallèle en France informe l'ANSM lorsqu'elle demande l'abrogation de la notification de distribution parallèle auprès de l'EMA, afin que l'agence puisse prendre acte de l'arrêt des opérations de distribution parallèle pour une/des spécialités données.

Elle informe aussi l'ANSM lorsque la suspension/abrogation de la notification résulte d'une décision de l'EMA.

¹⁰ Article R. 5121-136-2 alinéa 2 du CSP

¹¹ Article R. 5121-136-2 alinéa 1 du CSP

¹² Article R. 5121-136-3 du CSP

III. Les modalités de dépôt de la notification de distribution parallèle

La notification de distribution parallèle est adressée à l'ANSM :

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

Informations et pièces accompagnant le formulaire

- ❑ Une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique de l'entreprise assurant la distribution parallèle en France ;
- ❑ 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 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- ❑ Le projet de conditionnement de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France ;

Annexe II : modèle de tableau de suivi des lots des spécialités distribuées parallèlement en France

(Articles R. 5121-136-2 alinéa 1 du Code de la santé publique)

Nom de la spécialité	Dosage	Code CIP	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
----------------------	--------	----------	---------------------------	---------------	---------------------------	--	---------------------	--