

Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain

Avis aux demandeurs

Septembre 2014

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE.....	4
PREAMBULE	6
A. BASES REGLEMENTAIRES RELATIVE A L'AMM	6
1 – NOUVELLE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	7
1.1. Procédure centralisée	7
1.2. Procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée	8
1.3. Procédure nationale	11
2 – MODIFICATION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	11
2.1. Les différentes catégories de modifications	12
2.2. Traitement des modifications.....	12
2.3. Traitement des groupes de modifications (« grouping »).....	16
2.4. Procédure particulière de répartition des tâches (procédure de « worksharing »).....	17
3 – RENOUELEMENT D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	18
3.1. AMM centralisée	18
3.2. AMM nationale et en procédure de reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée.....	18
4 – CADUCITE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ	19
4.1. Principe de la caducité.....	20
4.2. Délai de mise en œuvre	20
4.3. Dérogation à l'application de la clause de caducité	20
5 – PHARMACOVIGILANCE	21
5.1. Champ de la pharmacovigilance.....	21
5.2. Textes réglementaires.....	22
5.3. Principales obligations de l'industriel en matière de pharmacovigilance.....	23
B. MODALITES DE SOUMISSION DES DEMANDES D'AMM ET POST-AMM	26
1 – PRESENTATION DE LA SOUMISSION SELON SON FORMAT (HORS CESP).....	27
1.1. SOUMISSION ELECTRONIQUE	28
1.1.1. Contenu et format du CTD électronique : recommandations européennes harmonisées.....	28

1.1.2. Conditions spécifiques à la recevabilité informatique d'une soumission électronique à l'ANSM.....	29
1.1.3. Pièces constituant une soumission électronique auprès de l'ANSM	30
1.1.4. Complément de dossiers (réponse à questions, demande complémentaire...)	31
1.2. SOUMISSION PAPIER	31
1.2.1. Nouvelle demande.....	31
1.2.2. Demande de modification d'AMM, PSUR, renouvellement.....	32
1.2.2.1. Cas des demandes de modification d'AMM	32
1.2.2.2. Cas des demandes de transfert d'AMM, changement de nom et/ou d'adresse du titulaire d'AMM ou de l'exploitant, changement d'exploitant ou demande de co-exploitation	32
1.2.4. Proposition d'annexes pour les dossiers en procédure nationale	33
1.3. MODALITES DE CHANGEMENT DE FORMAT EN POST-AMM	33
2 – PROPOSITION DE TRADUCTION DES ANNEXES POUR LES PROCEDURES MRP OU DCP....	33
3 – PAIEMENT DES TAXES.....	34
4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES DE DEPÔT OU D'ENVOI.....	34
4.1. Adresse d'envoi pour une soumission électronique.....	35
4.2. Adresses d'envoi pour une soumission papier	35
4.2.1. Exemplaires A et B (tout type de dossier)	35
4.3. Déclaration de caducité ou demande de dérogation	35
5 – INFORMATIONS RELATIVES A L'ETAT D'AVANCEMENT D'UN DOSSIER.....	35
ANNEXES	36

GLOSSAIRE

Activité réglementaire

Objet de la soumission pour un dossier, en particulier nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), modification de type IA, IB ou II, rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), renouvellement, mesure de suivi (dans le cadre de l'évaluation de la sécurité du médicament après l'octroi de l'AMM).

Demande (type de)

Caractérisation de l'objet de la soumission défini par l'activité réglementaire, par exemple nouvelle entité chimique ou extension de gamme/dosage différent ou nouvelle forme pharmaceutique pour une nouvelle demande d'AMM, extension d'indication ou demande de modification de la rubrique 4.6 du Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) pour une modification de type II...

Dossier

Le dossier regroupe l'ensemble des données déposées à l'appui de la demande conformément aux recommandations du CTD (Common Technical Document ou Document Technique Commun) publiées par la Commission européenne.

eCTD (electronic CTD)

Soumission électronique dans laquelle les données soumises à l'appui de la demande respectent une structure et des formats de fichiers de type eCTD (se reporter à la rubrique [1.1.1](#) de la partie B).

EU-NeeS (European Union Non eCTD Electronique Submission)

Soumission électronique dans laquelle les données soumises à l'appui de la demande respectent une structure et des formats de fichiers de type EU-NeeS (se reporter à la rubrique [1.1.1](#) de la partie B).

Enveloppe

Spécifique au format eCTD, ce dossier contient une dizaine de données structurées propres à la spécialité et à la demande (nom complet, demandeur, activité réglementaire, type de demande, numéro de procédure...).

Modifications liées

Lorsqu'une modification dite principale implique, de par sa nature, une ou plusieurs autres modifications, celles-ci sont considérées comme liées.

L'ensemble de ces modifications constitue donc une activité réglementaire unique et les modifications sont soumises dans un dossier unique (se reporter à la rubrique [1.2.2.1](#) de la partie B).

Le demandeur doit justifier le caractère lié des modifications.

Séquence

Une séquence correspond à une soumission dont la numérotation est définie comme suit : 0000 première soumission, 0001 deuxième soumission, etc. Généralement la séquence 0000 correspond à la demande d'AMM et les séquences suivantes aux demandes de modifications, PSUR, renouvellement. Il est également recommandé d'utiliser une numérotation de type séquence pour le format NeeS.

Soumission

Une soumission correspond à l'ensemble de la (ou des) demande(s) (simultanées) déposée(s) par une firme. La soumission peut concerner plusieurs spécialités, la documentation commune à toutes ces demandes est alors soumise dans le cadre d'une soumission unique.

Soumission électronique

Soumission dans laquelle les données du CTD fournies à l'appui de la demande sont déposées sur un support électronique en suivant les recommandations européennes harmonisées pour les formats des fichiers et les tables des matières.

Valdateur

Logiciel de type utilitaire librement mis à disposition par Extedo et téléchargeable depuis le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/1)

Ce logiciel est destiné à valider la conformité de la soumission électronique avec des critères définis dans les guidelines européens en termes de structure, nommage de fichiers, format et version de PDF et de XML utilisés.

Validation (rapport de)

Après exécution de l'utilitaire, le rapport de validation est un document à générer et à imprimer. Le rapport est une pièce papier attendue avec toute soumission électronique et ne préjuge en rien de l'acceptabilité globale de la soumission.

WORM (Write Once Read Many)

Support informatique non réinscriptible

Ce glossaire a été établi à partir des termes utilisés dans les textes européens relatifs à la soumission électronique.

PREAMBULE

Cet avis aux demandeurs précise les bases réglementaires relatives à l'AMM de médicaments (Partie A) ainsi que les modalités pratiques de soumission des dossiers de demande d'AMM et d'enregistrement de médicaments et des demandes post-AMM/enregistrement (modifications, renouvellement...) en France (Partie B).

A. BASES REGLEMENTAIRES RELATIVE A L'AMM

Généralités

Information pratique

Toute question réglementaire et juridique d'ordre général doit être adressée à l'adresse suivante :

dajr@ansm.sante.fr

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 par la directive 2004/27/CE) est disponible sur le site internet de la Commission européenne à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf

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** (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** (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

- **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 de marque 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 dans l'avis au demandeur de la Commission européenne (intitulé « Notice to Applicant ») au chapitre 4 du volume 2A accessible en ligne sur le site internet de la Commission européenne :

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

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 par la directive 2004/27/CE).

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 :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

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

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CM D\(h\)_068_1996_Rev10_2013_04_cl.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CM D(h)_068_1996_Rev10_2013_04_cl.pdf)

- 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^{er} 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^{er} 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 :

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CM D\(h\)_068_1996_Rev10_2013_04_cl.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CM D(h)_068_1996_Rev10_2013_04_cl.pdf)

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 : <http://www.hma.eu/91.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) à l'adresse suivante et se déroule selon un calendrier en 60 jours : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap3_rev09-2007_en.pdf.

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 RMP 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

Le formulaire de demande de slot pour les procédures de reconnaissance mutuelle est un formulaire purement national, attaché en annexe de ce document (version FR/EN).

Cette demande de slot peut être adressée **à n'importe quel moment, 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 ne peut être adressée à l'ANSM **qu'au cours de deux périodes définies dans l'année, l'une au début de l'été** (juin-juillet), **l'autre en fin d'année** (décembre-janvier). Ces périodes ont une durée de deux mois et les dates exactes de ces « fenêtres » de dépôt sont publiées sur le site internet de l'ANSM (rubrique Activités / Mettre à disposition les produits de santé/Autorisations de mise sur le marché).

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

Le formulaire de demande de slot pour les procédures décentralisées a été défini et standardisé en accord avec l'ensemble des autres agences européennes ; il est disponible sur le site du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/219.html>

D'une manière générale, aux termes de chaque période de dépôt des demandes de slot, l'Agence après consultation des différentes équipes concernées, envoie une réponse aux laboratoires qui ont fait une demande. En cas d'acceptation du futur dossier France RMS, le créneau de dépôt du dossier est normalement précisé aux industriels lorsque l'Agence lui fait part de l'octroi du slot.

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 maximum d'instruction de la demande par l'ANSM est de 210 jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet. Ce délai peut être suspendu en vue d'obtenir du demandeur des compléments d'information (R. 5121-35), 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 – MODIFICATION 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 et de médicaments vétérinaires modifié par le règlement (UE) N° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012 (ci-après dénommé règlement « Modifications »).

Le règlement précité (CE) N° 1234/2008 modifié par le règlement (CE) N° 712/2012 est consultable sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234_cons_2012-11-02/reg_2008_1234_cons_2012-11-02_fr.pdf

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

Sont exclus du champ d'application du règlement, les médicaments homéopathiques et traditionnels à base de plantes faisant l'objet d'une procédure d'enregistrement. Les dispositions relatives aux modifications des enregistrements de médicaments homéopathiques et de médicaments traditionnels à base de plantes sont prévues dans le CSP (articles R.5121-107 et R.5121 107-8).

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 :

- Changement d'un élément de l'étiquetage ou de la notice non liées à une modification du RCP : elles doivent être soumises 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

Le règlement « Modifications » définit en son article 2, les différentes catégories de modifications, 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.

Des lignes directrices établies par la Commission européenne détaillent 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.

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 (C(2013)2804)* » sont consultables sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2013_05_16_c2804_en.pdf

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, les modifications majeures de type II et les extensions d'AMM.

Toute demande de modification doit contenir les éléments listés dans l'annexe IV du règlement et doit être présentée selon la « Notice to Applicants » volume 2B.

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.

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>.

En outre, un document « question/réponse » du CMDh concernant la soumission de modification d'AMM intitulé « *Q/A-list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008* »

CMDh/132/2009 » 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 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.

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 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_{IN}.

Exemples :

IA_{IN} : changement de nom et/ou d'adresse du titulaire

IA : changement du code ATC

Les lignes directrices de la Commission européenne précisent, en annexe, 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 implémentation.

Le titulaire peut notifier les modifications IA par l'envoi d'un rapport annuel répertoriant les changements mis en œuvre au cours des 12 derniers mois.

Le titulaire peut déposer plusieurs modifications de type IA pour la même AMM ou plusieurs modifications pour différentes AMM si la modification est identique pour toutes les AMM, en une seule fois. Le titulaire peut grouper une modification IA ne nécessitant pas de notification immédiate avec une modification de type IA_{IN} (voir 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 le règlement, une modification qui n'est ni une extension, ni classifiée dans les lignes directrices de la Commission européenne, doit être considérée comme une modification mineure de type IB : on parle de type IB par défaut (voir chapitre 2.2.4).

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).

Par ailleurs, quand la même modification de type IB ou le même groupe de modifications affecte différentes AMM, le titulaire peut choisir de soumettre ces modifications dans une seule demande selon la procédure de répartition des tâches (Voir chapitre 2.4).

Après validation de la demande, 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 une autorisation préalable, avant leur mise en œuvre.

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, lorsqu'après évaluation il s'avère qu'une modification est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament concerné.

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).

Par ailleurs, le titulaire peut 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 (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.

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, l'Etat membre de référence saisit le groupe de coordination CMDh.

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, l'implémentation ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de cette procédure.

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

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 ».

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 et des recommandations émises selon les dispositions prévues à l'article 5.

La recommandation sur la classification est émise dans les 45 jours qui suivent la date de réception de la demande et elle est transmise au titulaire, à l'EMA et au CMDh.

Ce délai peut être prolongé de 25 jours lorsque l'autorité compétente juge nécessaire de consulter le CMDh.

L'EMA et le CMDh publieront 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 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, se reporter aux recommandations du CMDh intitulées « *Extension applications in mutual recognition and decentralised procedures member states recommendations* » disponibles sur le site du CMDh à l'adresse suivante :

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CM Dh_069_1999-Rev4-Clean-2011_11.pdf

2.2.6. Cas particulier : mise à jour annuelle des vaccins antigrippaux humains

Les modifications relatives aux changements de la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain font l'objet d'une procédure spécifique « accélérée » ; toutes les autres modifications concernant un vaccin antigrippal suivent les procédures habituelles, à l'exception des situations de pandémie qui suivent la procédure définie à l'article 21 du règlement « Modification ».

Après accusé réception d'une demande conforme, l'autorité compétente 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 par le règlement (UE) N° 712/2012 prévoit que, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, le titulaire puisse prendre 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 (« grouping »)

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.

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

Un groupe de modifications peut être soumis lorsque :

- a) plusieurs modifications de type IA et/ou IA_{IN} apportées aux termes d'une même AMM sont notifiées au même moment et à la même autorité compétente ;
- b) les mêmes modifications de type IA et/ou IA_{IN} concernant plusieurs AMM sont notifiées au même moment et à la même autorité compétente, si ces modifications sont identiques ;

La soumission de plusieurs modifications de type IA sous la forme d'un rapport annuel est possible, si les conditions pour un groupement sont respectées (cf. cas a) et b) énoncés ci-dessus) ;

c) 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.

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 devra être envisagée ;
- le titulaire peut soumettre une ou plusieurs modifications concernant différentes AMM, quel que soit le type de procédure, 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 ».

Ainsi, la demande sera soumise selon les dispositions suivantes :

- a) une « notification unique » lorsque le groupe ne comprend que des modifications mineures de type IA.
- b) une « notification unique » lorsque le groupe ne comprend que des modifications mineures dont l'une au moins est de type IB.
- c) une « demande unique » lorsque le groupe comprend des modifications dont l'une au moins est une modification majeure de type II et aucune n'est une extension.
- d) une « demande unique » 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.

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 général, le groupe entier est suspendu jusqu'à la décision finale, mais seules les modifications concernées seront discutées au CMDh.

L'implémentation ne peut avoir lieu qu'après conclusion favorable de la procédure de saisine.

Se reporter au document du CMD 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>.

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

Les titulaires d'AMM ont également la possibilité de présenter 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.

La procédure de « worksharing » est une procédure optionnelle.

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 de gamme sont exclues des procédures de « worksharing ».

La procédure de répartition des tâches a été 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 CMDh sera l'autorité de référence, en tenant compte de la proposition du titulaire de l'AMM.

Afin de faciliter le démarrage de la procédure, les titulaires d'AMM sont invités à informer le CMDh/EMA au moins 6 semaines à l'avance de leur souhait de déposer une demande de « worksharing ».

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 ».

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.

En général, le calendrier d'évaluation sera identique à celui des modifications de type II, c'est-à-dire un calendrier en 60 jours. Cette période peut cependant être réduite compte tenu de l'urgence de la situation, en particulier pour les données de sécurité d'emploi, ou peut être étendue à 90 jours pour des modifications de type II concernant une modification ou un ajout d'indication thérapeutique ou un groupe de modifications (voir chapitre 2.2.3).

Lorsque l'une des modifications ne peut être acceptée par l'un des Etats membres concernés, l'état membre de référence saisit le CMDh. La procédure de répartition des tâches est suspendue jusqu'à ce qu'une décision soit adoptée.

Le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation, sous réserve de l'envoi des documents nécessaires pour amender l'AMM.

Dans le cas où une procédure de saisine du CMDh a été lancée, l'implémentation 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

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.

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>.

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).

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).

Cas particuliers des renouvellements « biennaux » des médicaments dérivés du sang

En France, l'article L. 5121-11 du code de la santé publique stipule que l'AMM d'un médicament dérivé du sang ne peut être attribuée que lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L. 1221-3 à L. 1221-7 du CSP (consentement du donneur, gratuité et anonymat du don, examens biologiques et tests de dépistage de maladies transmissibles).

Toutefois, à titre exceptionnel, une AMM peut, par dérogation, être délivrée à un médicament préparé à partir de sang ou de composants de sang prélevés dans des conditions non conformes au second alinéa de l'article L. 1221-3 (rémunération du don) ou aux articles L. 1221-6 et L. 1221-7 du CSP si ce médicament apporte une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'AMM est délivrée pour une durée de **deux ans** qui ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions susnommées.

Les modalités et le délai de soumission d'une demande de renouvellement biennal ainsi que le contenu du dossier sont identiques à ceux requis pour le renouvellement d'une AMM octroyée selon une procédure nationale et ce même si le médicament concerné bénéficie d'un renouvellement illimité dans d'autres états membres à la suite d'une RMP/DCP incluant la France.

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 :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/(offset)/2)

4.1. Principe de la caducité

Conformément aux dispositions des articles R. 5121-36-2 et R. 5121-102 du Code de la santé publique, les autorisations de mise sur le marché et les enregistrements délivrés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé deviennent caduques s'il apparaît :

- Qu'ils ne sont pas suivis d'une mise sur le marché du médicament sur le territoire national dans les trois années qui suivent la délivrance de l'autorisation ou de l'enregistrement ;
ou bien
- Que le médicament, précédemment mis sur le marché sur le territoire national, n'est plus sur le marché pendant trois années consécutives.

Le principe de caducité s'applique pour une AMM donnée, à savoir pour un dosage et une forme pharmaceutique (c'est-à-dire par numéro NL ou CIS). Le fait que cette autorisation fasse partie d'une AMM globale telle que définie à l'article R. 5121-41-1 du CSP est sans incidence en l'espèce.

Lorsqu'une AMM ou un enregistrement concerne plusieurs présentations d'un même médicament (c'est-à-dire plusieurs codes CIP), le principe de caducité ne s'applique pas dès lors qu'au moins l'une de ces présentations est commercialisée.

De même, lorsque, en application de l'article L. 5121-14 du CSP, l'enregistrement mentionné à l'article L. 5121-13 du CSP couvre une série de médicaments homéopathiques obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques, le principe de caducité ne s'applique pas dès lors qu'au moins l'un de ces médicaments est commercialisé.

La caducité se réalise de plein-droit à la survenue de l'événement ainsi prévu par la réglementation. Elle ne nécessite pas de décision de la part de l'ANSM. Toutefois, par souci de bonne administration et afin d'éviter toute ambiguïté quant à l'existence ou non d'une AMM ou d'un enregistrement, il est demandé aux titulaires de déclarer systématiquement à l'ANSM les AMM ou enregistrements concernés par une caducité.

La déclaration de caducité des AMM ou des enregistrements des médicaments qui ne sont pas commercialisés, doit être transmise par voie de formulaire à l'ANSM, par le titulaire concerné, **impérativement 6 mois avant la date d'échéance de l'AMM ou de l'enregistrement** (cf. modalités de déclaration décrites à la partie B de ce document rubrique 4.3).

Après examen, l'ANSM prend formellement acte de ces déclarations de caducité pour chaque AMM ou enregistrement.

4.2. Délai de mise en œuvre

Il résulte des articles R. 5121-36-2 et R. 5121-102 du CSP, que la période de trois ans au terme de laquelle l'AMM ou l'enregistrement est caduque est décomptée à partir :

- Soit du 7 mai 2008 (date de publication des décrets n°2008-435 et n°2008-436 du 6 mai 2008) pour les AMM et les enregistrements délivrés jusqu'à cette date, à l'exception toutefois des AMM des médicaments à base de plantes ayant fait l'objet d'une demande d'AMM ou d'enregistrement déposée dans les conditions prévues à l'article L. 5121-14-1 du CSP, pour lesquelles la période de trois ans n'est décomptée qu'à partir de la date de la notification de la décision du directeur général de l'ANSM à l'issue de la procédure de validation ;
- Soit de la date de délivrance pour les AMM et les enregistrements délivrés après la publication des décrets précités.

Pour mémoire, la date d'arrêt de commercialisation s'entend comme la date de fin de mise à disposition du dernier lot du médicament aux structures de distribution ou de dispensation (grossistes, officines...); elle ne correspond pas à la date de péremption du dernier lot mis sur le marché. Les titulaires doivent prendre toutes dispositions nécessaires, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public d'une spécialité dont l'AMM ou l'enregistrement deviendrait caduque avant la péremption du dernier lot mis sur le marché.

4.3. Dérogation à l'application de la clause de caducité

L'article 24 de la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, transposé aux articles R. 5121-36-2 et R. 5121-102

précités du CSP, prévoit la possibilité pour les Etats membres d'accorder, dans des circonstances exceptionnelles et pour des raisons de santé publique, des dérogations au principe de caducité.

Critères de la dérogation

Aux termes des articles R. 5121-36-2 et R. 5121-102 du CSP, il peut être dérogé à la clause de caducité pour l'un des motifs alternatifs suivants :

1. des raisons de santé publique,
 2. le médicament n'a pas pu être légalement commercialisé pendant la période considérée,
 3. le médicament est exclusivement destiné à l'exportation vers un Etat non partie à l'accord sur l'Espace économique européen (pays tiers),
 4. le médicament est commercialisé dans au moins un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans lequel il a obtenu une autorisation ou un enregistrement en application d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée pour laquelle la France est désignée comme Etat membre de référence et au moins un dosage différent ou une forme pharmaceutique différente de ce médicament est commercialisé en France.
- Pour les situations relevant des critères 1 et 2, un argumentaire accompagné, le cas échéant, de pièces justificatives doit être précisé dans le formulaire.
Les situations telles qu'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables, une demande de fixation d'un prix, une demande de modification de l'AMM, en cours d'instruction, peuvent être considérées comme relevant du critère 2.
- Pour les situations relevant des critères 3 et 4, aucune pièce justificative n'est à fournir, la déclaration valant engagement du titulaire sur les informations fournies à l'ANSM.

Durée de validité de la dérogation

La dérogation est accordée pour une période ne pouvant pas excéder 5 ans à compter de la date initialement prévue pour la caducité de l'AMM ou de l'enregistrement. Toutefois, l'ANSM devra être informée de tout changement remettant en cause la dérogation (levée de l'obstacle légal à la commercialisation, commercialisation, ...) afin que celle-ci soit abrogée.

Au plus tard 6 mois avant l'échéance de la période de validité de la dérogation, le titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement peut solliciter une nouvelle demande de dérogation si l'un des critères énoncés ci-dessus demeure vérifié.

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
- Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux Bonnes Pratiques de pharmacovigilance
- 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

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

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.

Obligations en matière de déclaration

Les effets indésirables

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament est tenu d'enregistrer et de déclarer à la base de données européenne « EudraVigilance » tous les 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 entreprises pharmaceutiques et relative à la transmission électronique des observations individuelles d'effets indésirables à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-laboratoire-pharmaceutique#effet>.

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 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.

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 :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

Un document « questions/réponses » du CMDh relatif aux PSURs intitulé « *questions & answers transitional arrangements for PSURS for nationally authorised products* » est disponible sur le site internet du CMDh à l'adresse suivante : <http://www.hma.eu/20.html>.

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 :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.

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^{er} 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.

Les modalités de mise en œuvre de ces dispositions pour les AMM autorisées selon une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée sont les suivantes :

1) Pour tous les médicaments

Le titulaire de l'AMM doit profiter de toute activité réglementaire en cours qui modifie les annexes de son AMM (modification type IB ou II, renouvellement, extension...) pour inclure la phrase incitative à la notification des effets indésirables dans le RCP et la notice du produit et ce, au plus tard en avril 2015.

En l'absence d'activité réglementaire en cours, cette inclusion peut se faire via le dépôt d'une modification de type IA_N au plus tard en avril 2016.

2) Pour les médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée

Le titulaire de l'AMM doit profiter de toute activité réglementaire en cours qui modifie les annexes de son AMM (modification type IB ou II, renouvellement, extension...) pour inclure le « black symbol », la phrase explicative et la phrase incitative à la notification des effets indésirables, et ce, avant le 31 décembre 2013 pour les AMM en procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée et avant le 08 mars 2014 pour les AMM en procédure nationale.

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 bénéfice/risque de ce médicament (« *emerging issues* ») doit être adressée à l'adresse suivante :

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

B. MODALITES DE SOUMISSION DES DEMANDES D'AMM ET POST-AMM

Généralités

Ce chapitre précise les modalités pratiques de dépôt des dossiers de demande d'AMM en France et de ceux soumis postérieurement à l'AMM (modifications et renouvellement...).

Cette partie s'applique également aux médicaments homéopathiques ou traditionnels à base de plantes soumis à enregistrement. Elle ne s'applique pas aux APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu).

Le dossier de demande doit être présenté au format standard dit CTD (Common Technical Document) qui est commun pour tous les Etats de l'Union européenne et Etats partis à l'accord sur l'Espace économique européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales. La description du format et du contenu du dossier CTD est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante :

http://www.ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

Le demandeur doit se référer aux textes publiés par la Commission européenne dans le cadre de la « Réglementation des médicaments dans la communauté européenne, volumes 2A et 2B – Avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain dans les Etats membres de la Communauté Européenne », (Eudralex, volume 2, Pharmaceutical Legislation : Notice to Applicants).

Ces documents édités par la Commission européenne sont disponibles sur son site à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

Le présent chapitre ne concerne :

- ni la procédure centralisée ni les arbitrages communautaires pour lesquels des informations sont disponibles à l'adresse suivante :

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf

- ni les dépôts via le CESP

- ni la soumission des dossiers confidentiels de la substance active (appelés aussi Active Substance Master File (ASMF) ou Drug Master File (DMF)) auxquels peuvent se référer les demandes d'AMM ou de modification d'AMM. Les dossiers ASMF sont mentionnés dans les dossiers de demande d'AMM ou de modification d'AMM sous forme de copie de lettre d'accès et copie de la partie ouverte (ou Applicant's Part) de l'ASMF. L'intégralité du dossier ASMF est déposée à l'ANSM directement par le détenteur de l'ASMF selon les modalités pratiques de dépôt des dossiers ASMF disponibles à l'adresse suivante :

<http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Substances-actives-a-usage-pharmaceutique-Active-Substance-Master-File>

Il est rappelé que toute soumission à l'ANSM doit comporter les pièces suivantes :

- original de la lettre d'accompagnement du dépôt (soumission papier [FR/EN](#)) ;
- deux copies de la lettre d'accompagnement du dépôt ;
- deux exemplaires de l'Application Form ;
- en cas de soumission électronique, le formulaire pour la soumission électronique structurée et le rapport de validation ;
- un exemplaire papier du formulaire d'identification de la demande pour la soumission papier ou électronique ;
- les documents relatifs à l'acquittement des taxes : quittance(s) et bordereau de dépôt des quittances (se référer au chapitre 3) ;
- le dossier complet en un nombre d'exemplaires en adéquation avec le type de demande et le support choisi pour la soumission (se référer aux tableaux 1 à 4) ;

- s'il y a lieu, un CD complémentaire comportant la proposition d'annexes I (RCP), II, IIIA (étiquetage) et IIIB (Notice) en français pour les procédures nationales (voir rubrique [1.1.3](#) et [rubrique 1.2.4](#)).

De plus, ces pièces sont à fournir simultanément et **DE MANIERE INDISSOCIABLE**.

Tous les formulaires à joindre au dépôt sont disponibles sur le site de l'agence notamment à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/2)

Des codes enveloppes identifiant le type de dossier concerné sont à apposer sur les plis pour chacun des dossiers (enveloppes et lettres). Ces codes sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/(offset)/1)

L'ensemble doit être adressé exclusivement à ANSM-DQFR-PGF AMM-code enveloppe (voir rubrique 4)

Pour les demandes en procédure nationale :

- 1- Toute soumission incomplète (absence d'au moins l'une des pièces attendues) donnera lieu à une demande de régularisation unique par l'ANSM. Si le demandeur ne transmet pas les éléments demandés dans les délais impartis par l'ANSM, la demande sera refusée. Les éléments contenus dans la soumission seront alors considérés comme consommés, y compris la quittance qui ne sera pas rendue au titulaire.**
- 2- Pour toute soumission non éligible à la soumission électronique ou papier*, l'ANSM se réserve le droit de renvoyer la totalité de la soumission et le dossier sera considéré comme clos.**
- 3- Toute soumission non conforme électroniquement, donnera lieu à une demande de régularisation unique par l'ANSM. Si le demandeur ne transmet pas les éléments demandés dans les délais impartis par l'ANSM, la demande sera refusée. Les éléments contenus dans la soumission seront alors considérés comme consommés, y compris la quittance qui ne sera pas rendue au titulaire.**

* pas de possibilité de changer de filières de soumission suivantes : eCTD vers NeeS ou e-CTD vers papier ou NeeS vers papier

Les informations détaillées relatives :

- à la présentation des soumissions ;
- au paiement des taxes ;
- aux recommandations pratiques de dépôt ou d'envoi ;

sont précisées respectivement aux chapitres 1, 3 et 4.

Les modalités d'obtention, par les industriels, des informations relatives au suivi d'avancement du traitement d'un dossier de demande d'AMM ou de modification d'AMM sont précisées au chapitre 5.

1 – PRESENTATION DE LA SOUMISSION SELON SON FORMAT (HORS CESP)

Deux modalités de soumission relative à une demande d'AMM ou à un dépôt post-AMM sont acceptées par l'ANSM :

- **La soumission « papier »**, accompagnée du dépôt des modules concernés du Common Technical Document (CTD) sur support papier, reste possible pour tout type de demandes. En plus du papier le demandeur doit également fournir le dossier sur un ou des supports électroniques (CD ou DVD). Cependant, le dossier de référence est le dossier sur support papier (voir rubrique [1.2](#)).

- **La soumission « électronique »**, accompagnée du dépôt des modules concernés du CTD **uniquement sur support électronique**. Deux types d'organisations du CTD sur support électronique existent dans l'Union Européenne et sont acceptés par l'ANSM : eCTD et EU-NeeS. Toutes deux ont des caractéristiques communes dans toute l'Union Européenne et l'ANSM n'accepte pas d'autres formats de dossier électronique.

Se référer à la recommandation en vigueur sur le passage du format EU-NeeS au format eCTD disponible sur le lien suivant :

http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20Document%202011_TIGes%20adoped%20for%20publication.pdf

Quand la taille du dossier dépasse un DVD double couche, seul le format eCTD non compressé de type "zip" est accepté et (voir rubrique [1.1.2.](#)).

Les modalités pratiques de la soumission électronique sont détaillées à la rubrique [1.1](#) ci-dessous.

N.B : Pour une soumission électronique, il est proscrit de déposer des modules sur support papier, hors documents administratifs à fournir avec le dépôt (voir rubrique [1.1.3.](#))

Pour toute demande d'informations relative aux modalités de soumission électronique, un courriel peut être envoyé à l'adresse suivante : e-recevabilité@ansm.sante.fr

1.1. SOUMISSION ELECTRONIQUE

L'ANSM accepte la soumission électronique des dossiers pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisée quelle que soit l'activité réglementaire.

1.1.1. Contenu et format du CTD électronique : recommandations européennes harmonisées

Deux types d'organisations du CTD sur le support électronique existent dans l'Union Européenne et sont acceptés par l'ANSM : eCTD et EU-NeeS. Toutes deux ont des caractéristiques communes dans toute l'Union Européenne et l'ANSM n'accepte pas d'autres formats de dossier électronique.

- **Organisation de type eCTD**

Le format et le contenu de l'eCTD ont été définis par ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation) et sont donc communs et harmonisés aux Etats-Unis, au Japon et dans l'Union Européenne, à l'exception du module 1 dont le contenu répond à des spécificités régionales (formulaire de dépôt ou « Application form » et propositions d'information du produit).

Les données des modules concernés du CTD doivent être fournies en PDF 1.4 pour les parties « texte ». Le PDF doit être, sauf impossibilité formelle, généré à partir d'un fichier électronique (et non scanné) et en format "**OUVERT**" c'est-à-dire non protégé par un mot de passe et non crypté.

L'eCTD est caractérisé par la présence supplémentaire de deux fichiers au format XML :

- un index général et navigable du dossier,
- une enveloppe avec des données structurées définissant le produit et la soumission.

Pour plus d'informations, se référer aux sites suivants :

- <http://www.ema.europa.eu>
- <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/tigesdocuments.html>

- **Organisation de type EU-NeeS**

Cette structuration du dossier est commune à toute l'Union Européenne. Les spécifications harmonisées sont disponibles sur le site de l'EMA à l'adresse suivante :

- <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/tigesdocuments.html>.

De même, les données des modules concernés du CTD doivent être fournies en PDF 1.4 pour les parties texte. Le PDF doit être, sauf impossibilité formelle, généré à partir d'un fichier électronique (et non scanné) et en format "**OUVERT**" c'est-à-dire non protégé par un mot de passe et non crypté.

La structure EU-NeeS diffère de celle de l'eCTD uniquement par l'absence des fichiers de l'index général et de l'enveloppe. La navigation dans le dossier s'appuie par conséquent sur la présence de tables des matières électroniques navigables par signets et liens hypertextes.

Les tables des matières sont fournies au format PDF selon les trois niveaux obligatoires suivants :

1. Une table des matières générale du dossier

Obligatoirement nommée *ctd-toc.pdf*, cette table des matières est générale.

2. Des tables des matières individuelles par module

Chacune de ces tables des matières doit permettre une mise en correspondance des entrées avec les fichiers concernés grâce à la présence de liens hypertextes.

3. Table des matières individuelle du document

Chaque document doit contenir des signets renvoyant à chaque entrée avec les fichiers concernés grâce à la présence de liens hypertextes.

Concernant les noms de fichiers, les conventions préconisées par ICH doivent être **impérativement** suivies pour les EU-NeeS : cf. ICH, eCTD spécification v.4.1, "naming conventions" <http://estri.ich.org/eCTD/index.htm>.

1.1.2. Conditions spécifiques à la recevabilité informatique d'une soumission électronique à l'ANSM

En complément des recommandations ICH, eCTD et EU-NeeS, l'ANSM a défini les conditions spécifiques suivantes considérées comme des pré requis :

1. La SOUMISSION ELECTRONIQUE doit être faite en UN SEUL EXEMPLAIRE.

2. L'optimisation du nombre de disques non réinscriptibles est obligatoire :

Les soumissions « multi supports » ne sont acceptées que pour les eCTD.

- Si la taille totale des fichiers est < 650 Mo : un seul CD-R.
- Si la taille totale des fichiers est ≥ 650 Mo et < 4,7 Go : un seul DVD-R ou DVD+R.
- Au-delà d'un DVD double couche non compressé, seule la soumission de type eCTD sera acceptée.
- Si la taille totale des fichiers est ≥ 4,7 Go : un ou plusieurs DVD-R ou DVD+R double couche (autant que nécessaire et identifié par un N° X/Y, ex : 1/2 ou 2/2) seule la soumission de type eCTD sera acceptée.

D'une manière générale, la règle est la suivante :

Toutes les données du dossier sont gravées **sur un seul disque** non réinscriptible, clairement identifié (cf. mentions à faire figurer sur le disque en annexe 3 et 4) et **en un seul exemplaire**. La session de gravure doit être close. Pour plus de détails, se reporter au formulaire pour la soumission électronique structurée.
Recourir à un ou plusieurs DVD double couche, uniquement lorsque le dossier dépasse la capacité d'un DVD.

3. Une soumission doit porter sur un *seul numéro de procédure* et comporter *une seule activité réglementaire*.

4. Dans le cas de plusieurs demandes identiques pour différentes spécialités représentant différents dosages et/ou différentes formes pharmaceutiques d'un même produit, et si la documentation est commune, elle peut :

- soit les soumettre dans le cadre d'un même dossier commun :
 - M1 avec autant de fichiers d'"application form" et "Information product" que de dosages ou formes pharmaceutiques,
 - M2 à M5 commun ;
- soit soumettre, pour chaque dosage ou chaque forme pharmaceutique, des dossiers complets et séparés (un support par dosage/forme pharmaceutique).

Quelle que soit la solution choisie, elle devra être **impérativement** conservée pour toutes les soumissions ultérieures.

5. Les fichiers gravés ne sont en aucun cas des fichiers de type "zip", compressés ou exécutables de type ".exe" et la session de gravure doit être close.
6. Le contenu du dépôt de la soumission doit être complet tel que décrit en rubrique [1.1.3](#), ci-dessous.

7. Validation informatique (eCTD ou NeeS)

Toute soumission électronique est informatiquement contrôlée par l'ANSM sur la base des critères définis dans les guidelines européens (version PDF, structure, nommage de fichier, MD5 pour les eCTD), toute anomalie donnera lieu à une non acceptation de la soumission au motif de sa non conformité électronique.

A cette fin, un validateur est mis à disposition des demandeurs :

- ce validateur est librement téléchargeable depuis le site de l'ANSM à l'adresse suivante : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/1)
- ce validateur a été développé par la société Extedo en partenariat avec les agences nationales européennes et l'EMA qui utilisent le logiciel de revue EURS is yours ;
- chaque soumission devra être testée par le demandeur avec cet utilitaire ;
- le demandeur ne déposera une soumission à l'ANSM que si le rapport de validation est valide (ne détecte pas de points bloquants : voir détails des critères testés et de l'acceptabilité dans le mode d'emploi du validateur disponible sur le site Internet de l'ANSM) ;
- le demandeur devra joindre obligatoirement le rapport de validation édité sur papier avec sa soumission qui constitue une pièce attendue indispensable ;

la présence du rapport de validation ne préjuge en rien de l'acceptabilité globale définitive de la soumission.

Toute soumission ne respectant pas ces 7 pré requis donnera lieu à une demande de régularisation unique par l'ANSM. Si le demandeur ne transmet pas les éléments demandés dans les délais impartis par l'ANSM, la demande sera refusée. Les éléments contenus dans la soumission seront alors considérés comme consommés, y compris la quittance qui ne sera pas rendue au titulaire.

1.1.3. Pièces constituant une soumission électronique auprès de l'ANSM

1. Les modules concernés du CTD sur support électronique uniquement

Se reporter aux mentions à faire figurer sur le disque en annexe 3 et 4

2. Le formulaire ANSM pour une soumission électronique

Un formulaire papier pour la soumission électronique structurée par soumission (activité réglementaire) dûment complété est à joindre. Celui-ci est disponible sur le site de l'agence : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/2)

3. L'original de la lettre d'accompagnement du dépôt

Une seule lettre par activité réglementaire précisant :

- s'il s'agit d'un eCTD ou d'un EU-NeeS ;
- le numéro de séquence si le dépôt est au format eCTD ;
- la confirmation que la soumission est déposée en un exemplaire unique ;

- la confirmation que la session de gravure a été close ;
- la confirmation que le support a fait l'objet d'une recherche de virus, négative, avant soumission.

4. Deux copies de la lettre d'accompagnement du dépôt.

5. Pour les dossiers en procédure nationale, un CD complémentaire clairement différencié et identifié

Les demandes doivent être accompagnées d'une proposition d'annexes (I (RCP), II, IIIA (étiquetage) et IIIB (Notice de l'AMM/feuille de style) :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-projets-d-annexes-de-l-AMM/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-projets-d-annexes-de-l-AMM/(offset)/4)

Se reporter aux mentions à faire figurer sur le [CD complémentaire](#) (annexe 5).

6. Documents relatifs à l'acquittement des taxes

Se référer au [chapitre 3](#).

7. Un formulaire d'identification de la demande

Ce formulaire est disponible sur le site de l'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/2)

8. Un rapport de validation électronique

9. Deux copies papier de l'Application Form

L'adresse d'envoi pour les soumissions électroniques est précisée en section 4.1.

En aucun cas, la soumission électronique ne donnera lieu à une demande d'obtention d'exemplaires supplémentaires de disque ou de papier dès lors que la soumission aura été considérée comme informatiquement et administrativement recevable.

Pour les modalités de soumission via le portail européen (CESP), se référer à l'avis au demandeur correspondant disponible à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/(offset)/2)

1.1.4. Complément de dossiers (réponse à questions, demande complémentaire...)

Tout complément de dossier est à déposer sous les mêmes supports et format que ceux du dépôt initial :

- soumission eCTD → nouvelle séquence selon les recommandations énoncées à la rubrique [1.1](#) ;
- soumission EU-NeeS → nouveau EU-NeeS selon les recommandations énoncées à la rubrique [1.1](#).

1.2. SOUMISSION PAPIER

1.2.1. Nouvelle demande

- Le demandeur est tenu de fournir plusieurs exemplaires (**recto-verso recommandé**) du dossier d'AMM destinés à l'instruction de la demande et à l'archivage. Le nombre et la constitution des exemplaires à fournir sont précisés dans le tableau [1](#), [2](#), [3](#), et [4](#) en annexe.
- Tous les documents doivent être **reliés, soit thermocollés soit avec "reliure spirale"**.
- Ces exemplaires sont étiquetés "A" ou "B" et déposés simultanément :
 - **L'exemplaire dit "A"** constitue le dossier d'archivage et comporte l'ensemble des modules. Il doit être présenté dans des cartons étiquetés « Exemplaire A ». Il est destiné à la Direction de la Qualité, des Flux et des Référentiels (DQFR), pôle gestion des flux AMM.
 - **Les deux exemplaires dit "B"** du dossier servent à l'instruction de la demande et sont présentés dans des cartons étiquetés « Exemplaire B1 », « Exemplaire B2 ». Ils sont destinés à la Direction de la

Qualité, des Flux et des Référentiels (DQFR), pôle gestion des flux AMM. D'éventuels exemplaires complémentaires de certains modules peuvent être demandés, uniquement dans le cas d'une soumission papier (voir tableaux [1](#), et [2](#) en annexe).

- Lors de demandes simultanées, il est possible de simplifier la présentation des dossiers soumis sur papier pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée :
 - pour des demandes simultanées qui concernent plusieurs spécialités identiques et dont le positionnement réglementaire est le même :
 - un seul dossier complet est à soumettre,
 - dans la lettre de demande et dans les modules 1 et 2 des autres dossiers, il est fait référence à la documentation versée pour le premier dossier. Les noms de toutes les spécialités concernées doivent être mentionnés sur la page de couverture de chacun des volumes communs (modules 3, 4 et 5).
 - pour des demandes simultanées qui concernent plusieurs spécialités contenant le(s) même(s) principe(s) actif(s), présenté(s) sous des dosages différents et/ou formes pharmaceutiques différentes :
 - un seul dossier complet est à soumettre,
 - dans la lettre de demande et dans les modules 1, 2 et 3 des autres dossiers, il est fait référence à la documentation versée pour le premier dossier. Tous les dosages et/ou formes pharmaceutiques doivent être mentionnés sur la page de couverture de chacun des volumes communs (modules 4 et 5).

Le nombre et la constitution des exemplaires papiers à fournir sont précisés dans le tableau [2](#) en annexe.

1.2.2. Demande de modification d'AMM, PSUR, renouvellement

Pour tout dossier de demande de modification, de renouvellement ou tout document complémentaire soumis en cours de la procédure, le demandeur est tenu de fournir le nombre d'exemplaires papier mentionné dans le tableau [3](#) en annexe.

1.2.2.1. Cas des demandes de modification d'AMM

Pour les demandes de modification, en soumission papier en procédure nationale, il est demandé de présenter les dossiers comme suit :

- dans le cas de modifications non liées, il est nécessaire de soumettre autant de dossiers que de modifications, assortis des formulaires et de l'acquittement des taxes correspondantes (se référer au [chapitre 3](#)).
- dans le cas de modifications liées, il est nécessaire de soumettre un dossier unique par spécialité ou pour une gamme de spécialités à base de la même substance active, regroupant l'ensemble des modifications demandées assortis des formulaires et de l'acquittement des taxes correspondantes (se référer au [chapitre 3](#)) ; le laboratoire devra préciser dans sa lettre de demande l'argumentaire scientifique justifiant du lien entre les modifications. Tous les dosages et/ou formes pharmaceutiques doivent être mentionnés sur chaque page de couverture.
- dans le cas de groupe de modifications concernant plusieurs AMM, il est nécessaire de soumettre un dossier unique pour l'ensemble des spécialités concernées et regroupant l'ensemble des modifications du groupe. Le dossier est accompagné des formulaires et de l'acquittement des taxes correspondantes (se référer au [chapitre 3](#)).

1.2.2.2. Cas des demandes de transfert d'AMM, changement de nom et/ou d'adresse du titulaire d'AMM ou de l'exploitant, changement d'exploitant ou demande de co-exploitation

Dans le cas d'une demande de modification susmentionnée, la présentation des dossiers papier soumis en procédure nationale peut être simplifiée (se reporter au tableau 5 en annexe).

1.2.3. Complément de dossiers (réponse à questions, demande complémentaire...)

Tout complément de dossier est à déposer sous les mêmes supports et format que ceux du dépôt initial. Ils doivent faire l'objet des mêmes modalités de dépôt que pour le dossier initial (voir chapitre 1 et tableau 4 en annexe).

1.2.4. Proposition d'annexes pour les dossiers en procédure nationale

Les demandes doivent être accompagnées d'un CD complémentaire clairement différencié et identifié contenant une proposition d'annexes (I (RCP), II, IIIA (étiquetage) et IIIB (Notice)). Il est demandé d'ajouter systématiquement un fichier par spécialité au format Word, feuille de style conformément au « Template » en vigueur disponible sur le site de l'Agence (Rubrique Activités/ AMM/Rédaction des projets d'annexes de l'AMM/feuille de style) :

<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-projets-d-annexes-de-l-AMM/offset/4>

Se reporter aux mentions à faire figurer sur le [CD complémentaire](#) en annexe 5.

1.3. MODALITES DE CHANGEMENT DE FORMAT EN POST-AMM

Les changements de format sont possibles. Se référer à l'annexe 6.

2 – PROPOSITION DE TRADUCTION DES ANNEXES POUR LES PROCEDURES MRP OU DCP

2.1. Nouvelles demandes, renouvellements et modifications de type II

Les propositions de traduction sont à transmettre, par courriel, à l'adresse e-mail de l'évaluateur coordonnateur de projet ou à l'évaluateur conformité qualité pharmaceutique (pour les modifications pharmaceutiques) en charge du dossier concerné et ce dans les 5 jours ouvrables suivant la fin de la procédure européenne pour les nouvelles demandes ou dans les 7 jours ouvrables suivant la fin de la procédure européenne pour les demandes de modification de type II.

Les coordonnées de chaque pôle des Directions Produits sont précisées sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Contacts/Contacter-un-service-de-l-ANSM/offset/0>

L'objet du courriel spécifie le nom du médicament, le numéro de procédure et le code dossier (type NL).

La version anglaise des annexes approuvées en fin de procédure doit être jointe à l'envoi.

Dans le cas des demandes de modifications, les versions anglaises et françaises des annexes doivent être envoyées au format « tracked » et « clean ». Pour les modifications thérapeutiques : la version « tracked » doit être posée avec une couleur différente par modification dans le cas de groupe de modifications.

Les fichiers électroniques sont à fournir au format Word, feuille de style, conformément au Template en vigueur disponible sur le site de l'Agence (Rubrique Activités/ AMM/Rédaction des projets d'annexes de l'AMM/feuille de style) :

<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-projets-d-annexes-de-l-AMM/offset/4>

2.2. Modifications de type IA/IB

Les propositions de traduction sont à transmettre de façon simultanée au dossier de modification initial sur CD-ROM. Si les annexes sont modifiées en cours de procédure, les propositions de traduction amendées sont à transmettre par courriel, à l'adresse e-mail de l'évaluateur coordonnateur de projet ou à l'évaluateur conformité qualité pharmaceutique (pour les modifications pharmaceutiques) en charge du dossier concerné.

3 – PAIEMENT DES TAXES

Toute demande relative à une autorisation de mise sur le marché (demande initiale, renouvellement ou modification) doit être accompagnée du versement d'une taxe conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur le paiement des taxes sont disponibles à l'adresse suivante : [http://www.ansm.sante.fr/Services/Depot-de-demande-d-enregistrement-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-ou-de-publicite/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/Services/Depot-de-demande-d-enregistrement-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-ou-de-publicite/(language)/fre-FR)

Il est rappelé qu'une taxe doit être acquittée pour chaque demande d'AMM ou pour chaque demande de modification d'AMM, même dans le cas de groupe de modifications (« grouping ») non liées, et pour chaque NL concerné. En conséquence, autant de taxes que d'AMM concernées par la demande et autant de taxes que de modifications demandées doivent être acquittées sous la forme de quittances.

Les modalités de paiement sont identiques quel que soit le support de soumission.

Les taxes doivent être payées auprès de la Direction des Créances spéciales du Trésor de Châtelleraut avant l'envoi de la demande d'AMM (de modification ou de renouvellement) à l'ANSM.

Le barème des taxes est fixé par [l'article 344 undecies A de l'annexe 3 du code général des impôts](#).

Le bordereau à transmettre à la Direction des Créances spéciales du Trésor de Châtelleraut est disponible à l'adresse suivante :

http://www.impots.gouv.fr/portal/deploiement/p1/fichedescriptiveformulaire_7452/fichedescriptiveformulaire_7452.pdf

La codification nécessaire au renseignement du "Bordereau de dépôt des quittances" se trouve sur la notice explicative du formulaire 2575 téléchargeable sur le site impot.gouv.fr.

Tout dépôt, auprès de l'Agence doit contenir :

- **les quittances de paiement** correspondantes aux demandes du dépôt et délivrées par la Direction des créances spéciales du Trésor de Châtelleraut.
- **un bordereau de dépôt** récapitulatif des quittances transmises au sein du dépôt. Il doit être renseigné et transmis sous format papier. Le bordereau peut contenir autant de pages que nécessaire. Celui-ci est téléchargeable à l'adresse suivante :

[http://www.ansm.sante.fr/Services/Depot-de-demande-d-enregistrement-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-ou-de-publicite/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/Services/Depot-de-demande-d-enregistrement-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-ou-de-publicite/(language)/fre-FR)

4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES DE DÉPÔT OU D'ENVOI

Le type de procédure, le numéro de procédure, le type de demande, le code dossier (type NL), le code CIS, le code ATC, les coordonnées de la personne en charge du dossier dans l'entreprise sont à préciser dans l'objet de la lettre d'accompagnement du dépôt.

Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'une nouvelle demande ou d'un autre type de dossier après AMM (modifications, renouvellement...) y compris les compléments de dossier, le formulaire d'identification de la demande doit être dûment complété et annexé à tout courrier d'envoi, afin de faciliter le traitement administratif du dossier au sein de l'ANSM. Il est recommandé d'apposer ce formulaire ainsi que des numéros sur les cartons ou les plis, et de joindre une liste de colisage.

Dans le cas d'un dépôt, s'adresser au service Courrier, situé au rez-de-chaussée du bâtiment B. Les horaires sont de **8h00 à 17h00** sans interruption du lundi au vendredi.

Avant toute livraison volumineuse (plus d'une vingtaine de colis), **prévenir le pôle gestion des flux AMM** au moins 10 jours avant la date prévue de livraison par mail : flux@ansm.sante.fr

L'ensemble des volumes d'un dossier doit être déposé le même jour (**pas de fractionnement du dossier**).

Dans le cas de transferts d'AMM, de soumissions Worksharing, de modification ou introduction de « pharmacovigilance system master file » (PVSMF), ou toute autre soumission concernant plusieurs spécialités (à partir de 20 NL), il est nécessaire de contacter l'ANSM avant le dépôt de l'intégralité du dossier et de nous indiquer le format de dépôt pour chaque spécialité. Veuillez compléter et envoyer à l'adresse suivante : flux@ansm.sante.fr, à cet effet, le bordereau de dépôt des quittances au format WORD disponible sur le site de l'Agence.

4.1. Adresse d'envoi pour une soumission électronique

Les dossiers soumis en électronique (EU-NeeS, eCTD), sont à adresser, selon le libellé suivant, à :



ANSM – DQFR- PGF AMM -code enveloppe
Soumission électronique (eCTD/EU-NeeS)
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX

Les codes enveloppes identifiant le type de dossier concerné à apposer sur les plis pour chacun des dossiers (enveloppes et lettres) figurent à l'adresse suivante :

[http://Ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/\(offset\)/1](http://Ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/(offset)/1)

4.2. Adresses d'envoi pour une soumission papier

4.2.1. Exemplaires A et B (tout type de dossier)

Les dossiers de nouvelles demandes ainsi que tous les autres types de dossier déposés après l'octroi de l'AMM (demande de modifications, renouvellement...) sont à adresser **simultanément et de manière indissociable** à :

ANSM - DQFR-PGF AMM-code enveloppe
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX

Les codes enveloppes identifiant le type de dossier concerné à apposer sur les plis pour chacun des dossiers (enveloppes et lettres) figurent à l'adresse suivante :

[http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Organisation/Nouvelles-modalites-d-envoi-des-dossiers/(offset)/1)

4.3. Déclaration de caducité ou demande de dérogation

La déclaration de caducité ou la demande de dérogation à la caducité des AMM ou des enregistrements des médicaments qui ne sont pas commercialisés, doit être transmise par voie de formulaire à l'ANSM, par le titulaire concerné, **au plus tard 6 mois avant la date d'échéance de l'AMM ou de l'enregistrement.**

Cette déclaration de caducité est transmise par voie postale à la Direction de la qualité, des flux et du référentiel à l'adresse précitée. Elle contient :

- **Un tableau récapitulatif des AMM ou des enregistrements concernés**, pour un titulaire donné,
- **un formulaire individuel** dûment renseigné pour chaque spécialité (NL) concernée à transmettre uniquement par voie postale, en annexe du tableau récapitulatif précité.

Le modèle de tableau et le formulaire individuel sont téléchargeables sur le site de l'Agence à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements>

Ce même formulaire doit être utilisé pour les demandes de dérogation à la caducité qui doivent être adressées à la DAJR.

L'ANSM prend acte de la déclaration de caducité de l'AMM ou de l'enregistrement, octroie le cas échéant une dérogation ou sollicite des informations complémentaires en renvoyant le formulaire individuel précité complété, daté et signé, et ce dans un délai de 6 mois à compter de la réception de la déclaration complète.

5 – INFORMATIONS RELATIVES A L'ETAT D'AVANCEMENT D'UN DOSSIER

Les informations sur l'état d'avancement des demandes d'AMM ou de modification d'AMM, selon la classe thérapeutique concernée, peuvent être obtenues auprès des Directions Produits concernées.

Les coordonnées du secrétariat de chaque pôle des Directions Produits sont précisées sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Contacts/Contacter-un-service-de-l-ANSM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Contacts/Contacter-un-service-de-l-ANSM/(offset)/0)

ANNEXES

TABLEAU 1

Nombre d'exemplaires papiers du dossier de demande d'AMM

Afin de faciliter le traitement des dossiers, il est demandé de joindre, aux exemplaires papiers, des CD comportant la version électronique des différents modules disposés dans l'ordre de constitution du dossier.

	Exemplaire A Archivage	Exemplaires B Evaluation	Exemplaire(s) B supplémentaire(s)	Nombre total d'exemplaires A + B
	Module 1	1	2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 CD-ROM du module Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande
Module 2	1	2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 CD-ROM du module Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande	3 + 4 CD
Module 3	1	2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 CD-ROM • médicaments à base de plantes* : 2 • médicaments homéopathiques : 1 par nature de souche 	3 + 4 CD 5
Module 4**	1	2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 CD-Rom du module Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande.	3 + 4 CD
Module 5**	1	2	<ul style="list-style-type: none"> • 4 CD-Rom du module Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande.	3 + 4 CD

* Ces exigences s'appliquent également pour les médicaments à base de plantes soumis à enregistrement.

** Sur demande, modules à fournir au format CDISC® SEND (Clinical Data Interchange Standards Consortium) pour une exploitation informatique des données brutes.

Pour un passage en Reconnaissance Mutuelle d'une AMM nationale ou pour une nouvelle vague d'enregistrement (« Repeat use »), un dossier complet et actualisé est à déposer.

TABLEAU 2

Nombre d'exemplaires papiers du dossier de demande d'AMM : cas des demandes simultanées pour des spécialités identiques ou avec un même principe actif et même positionnement réglementaire

Afin de faciliter le traitement des dossiers, il est demandé de joindre, aux exemplaires papiers, des CD comportant la version Word des différents modules disposés dans l'ordre de constitution du dossier.

DEMANDE d'AMM : cas des demandes simultanées pour des spécialités identiques ou avec un même principe actif et même positionnement réglementaire^{1 2} Procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée				
	<u>A</u> Archivage	<u>B</u> Evaluation	Exemplaire(s) B supplémentaire(s)	Nombre total d'exemplaires A + B
La demande initiale			Dossier complet (voir tableau 1)	
Chaque demande <u>simultanée</u> (Dosage et forme pharmaceutique <u>identique</u>)²				
Module 1	1	2	Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande	3
Module 2	1	2	Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande	3
Module 3	1	0	• 0	1
Chaque demande <u>simultanée</u> (Dosage ou forme pharmaceutique <u>différents</u>)				
Module 1	1	2	Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande	3
Module 2	1	2	Le demandeur doit être en mesure de fournir des exemplaires complémentaires sur demande	3
Module 3	1	2	• 0	3

¹ Dénommées « duplicate applications », « AMM bis », « doublets submissions »

² Faire référence dans la lettre de demande et dans les modules 1 et 2 à la documentation versée pour la première demande. Tous les dosages et/ou formes pharmaceutiques doivent être mentionnés sur la page de couverture de chacun des volumes communs (modules 3, 4, et 5)

TABLEAU 3

Nombre d'exemplaires papiers du dossier demande de modifications d'AMM, PSUR, Renouvellement

DEMANDE DE MODIFICATIONS d'AMM, PSUR, Renouvellement Procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée				
Type de demande	Lettre original + nombre de copies	Exemplaire <u>A</u> Archivage	Exemplaires <u>B</u> Evaluation	Nombre total d'exemplaires
Demande de modification	1 + 2	1	2	3
PSUR*	1 + 2	1	1	2
Renouvellement en procédure européenne	1 + 2	1	2	3
Renouvellement en procédure nationale	1 + 2	1 dissocier impérativement chaque module ainsi que le test de lisibilité	2 dissocier impérativement chaque module ainsi que le test de lisibilité	3

*Pour les « line listing » il est recommandé de les fournir sur fichier Excel sur un CD complémentaire pour faciliter l'évaluation des données.

TABLEAU 4
Nombre d'exemplaire papier des compléments de dossier en procédure nationale

COMPLEMENT DE DOSSIER : Procédure nationale				
Type de demande	Lettre 1 original + nombre de copies	Exemplaire <u>A</u> Archivage	Exemplaires <u>B</u> Evaluation	Nombre total d'exemplaires
Réponse à Avis Défavorable (suite à une demande de modification d'AMM)	1 + 3	1	2	3
Réponse à Projet de Rejet ou Mesure d'Instruction ou tout autre document de réponse				
<ul style="list-style-type: none"> • cas général 	1 + 4	1	3	4
<ul style="list-style-type: none"> • homéopathie/médicaments à base de plantes 	1 + 5	1	4	5
COMPLEMENT DE DOSSIER : Procédure de reconnaissance mutuelle, décentralisée				
	Lettre 1 original + nombre de copies	Exemplaire <u>A</u> Archivage	Document électronique d'évaluation (exclusivement si soumission initiale papier)	
Document de réponses aux questions	1* + 1	1	<ul style="list-style-type: none"> • 1 courriel à envoyer à ueurop@ansm.sante.fr • 4 CD 	

* Pour tout envoi de document de réponses aux questions, préciser dans la lettre d'accompagnement que l'unique exemplaire papier « A » a fait l'objet d'un envoi de courriel ou de CD reprenant la même documentation.

TABLEAU 5 : Information relatives à certaines demandes de modifications administratives

	Transfert d'AMM (art. R. 5121-46 du CSP)	Changement du nom et /ou de l'adresse du titulaire de l'AMM	Changement de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Changement du nom et/ou de l'adresse de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Demande de co-exploitation (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)
1. Type d'activité réglementaire		Modification de type IA			
2. Contenu des dossiers	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lettre de couverture par NL ou pour l'ensemble des NL concernés, adressée par le futur titulaire d'AMM, expliquant la situation actuelle et la nouvelle situation proposée. • Bordereau de transmission du paiement à la DGFIP + quittance • Formulaire d'identification administrative • Le nom et l'adresse du futur titulaire de l'AMM, ceux de l'exploitant et ceux du fabricant (lorsque ni le futur titulaire de l'AMM, ni l'exploitant n'assure la fabrication) • Le nom du médicament, sa composition • Une copie de l'AMM, certifiée conforme par le titulaire, 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lettre de couverture par NL ou pour l'ensemble des NL concernés, adressée par le titulaire d'AMM • Formulaire de demande de modification • Extrait K bis ou équivalent, datant de moins de 3 mois • Bordereau de transmission du paiement à la DGFIP + quittance • Formulaire d'identification administrative 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lettre de couverture par NL ou pour l'ensemble des NL concernés, adressée par le titulaire d'AMM, expliquant la situation actuelle et la nouvelle situation proposée • Bordereau de transmission du paiement à la DGFIP + quittance • Formulaire d'identification administrative • Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique en vigueur • 1 engagement de l'exploitant à se conformer au dossier d'AMM • Une copie de l'AMM • Un projet de 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lettre de couverture par NL ou pour l'ensemble des NL concernés, adressée par le titulaire d'AMM, expliquant la situation actuelle et la nouvelle situation proposée • Bordereau de transmission du paiement à la DGFIP + quittance • Formulaire d'identification administrative • Autorisation d'ouverture d'établissement en vigueur mentionnant la nouvelle raison sociale et /ou la nouvelle adresse • 1 engagement de l'exploitant à se conformer au dossier d'AMM • Une copie de l'AMM • Un projet de modification des 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lettre de couverture par NL ou pour l'ensemble des NL concernés, adressée par le titulaire de l'AMM, expliquant la situation actuelle et la nouvelle situation proposée avec le partage des opérations d'exploitation par chaque entité • Bordereau de transmission du paiement à la DGFIP + quittance • Formulaire d'identification administrative • Autorisation(s) d'ouverture d'établissement en vigueur • Engagement(s) de(s) l'exploitant(s) à se conformer au dossier d'AMM • Une copie de l'AMM

	Transfert d'AMM (art. R. 5121-46 du CSP)	Changement du nom et /ou de l'adresse du titulaire de l'AMM	Changement de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Changement du nom et/ou de l'adresse de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Demande de co-exploitation (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)
	<ul style="list-style-type: none"> • L'accord de ce titulaire sur le transfert de l'AMM ; • La désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ; • L'engagement du demandeur à se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'AMM et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle ; • Un projet de modification des annexes de l'AMM ; • Autorisation d'ouverture du fabricant en vigueur ; • Extrait K bis ou équivalent, datant de moins de 3 mois • Une attestation du demandeur sur le changement ou non du résumé du système de pharmacovigilance • Cas particulier des fusions ou apport partiel d'actifs 		<p>modification des annexes de l'AMM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une attestation du demandeur sur le changement ou non du résumé du système de pharmacovigilance 	<p>annexes de l'AMM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un projet de modification des annexes de l'AMM • Une attestation du demandeur sur le changement ou non du résumé du système de pharmacovigilance

	Transfert d'AMM (art. R. 5121-46 du CSP)	Changement du nom et /ou de l'adresse du titulaire de l'AMM	Changement de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Changement du nom et/ou de l'adresse de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Demande de co-exploitation (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)
	<ul style="list-style-type: none"> Et éventuellement : <ul style="list-style-type: none"> - Les comptes rendus des contrôles, effectués par le demandeur dans le respect des dites méthodes ; - La formule de préparation avec, notamment, toutes indications utiles sur le récipient ; - la « contenance » des nouveaux modèles destinés à la vente. 				
3. Calendrier	Décision notifiée dans un délai de 60 jours à compter de la date de réception de la demande. Silence à l'expiration de ce délai vaut autorisation	Décision notifiée dans un délai de 30 jours à compter de la date de réception de la demande. Silence à l'expiration de ce délai vaut acceptation implicite	Silence à l'expiration d'un délai de 90 jours à compter de la date de réception de la demande signifie que le demandeur peut procéder à la mise en œuvre de la modification	Silence à l'expiration d'un délai de 90 jours à compter de la date de réception de la demande signifie que le demandeur peut procéder à la mise en œuvre de la modification	Silence à l'expiration d'un délai de 90 jours à compter de la date de réception de la demande signifie que le demandeur peut procéder à la mise en œuvre de la modification
4. Taxes	1400 € /NL	1400 € pour la demande de modification quel que soit le nombre de NL concernés.	1400 € /NL	1400 € /NL	1400 € /NL
5. Unité en charge ANSM : suivi du dossier	Direction des Affaires Réglementaires et Juridiques, pôle Affaires Réglementaires				

	Transfert d'AMM (art. R. 5121-46 du CSP)	Changement du nom et /ou de l'adresse du titulaire de l'AMM	Changement de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Changement du nom et/ou de l'adresse de l'exploitant (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)	Demande de co-exploitation (art. R.5121-41 et R.5124-2, 3° du CSP)
6. Nombre d'exemplaires	3	3	3	3	3
7. Situation selon les procédures d'enregistrement	modification nationale	Varie en fonction de la procédure d'enregistrement -nationale ou MRP	Modification nationale	Modification nationale	Modification nationale
8. Modification : RCP/notice/Étiquetage (importance pour l'accès au marché)	Décision de transfert qui impacte RCP/Notice/étiquetage	Modification RCP/Notice/étiquetage	Modification notice /étiquetage	Modification notice /étiquetage	Modification notice /étiquetage

9. Délai de mise en place industrielle – phase in/out

Sans délai, dans la mesure du possible dès la fin du calendrier (cf. point 3)

ANNEXE 1 - FR
Lettre d'accompagnement des soumissions papier du dossier

Les informations suivantes sont à faire figurer sur la lettre d'accompagnement

ANSM- DQFR-PGF AMM - code enveloppe
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX
FRANCE

{Lieu, date}

Personne en charge du dossier : {Nom, numéro de téléphone et de télécopie, courriel}

Objet : {Activité réglementaire} (ex. nouvelle demande ou modification de type II ou renouvellement...)
{Type de demande} (ex. nouvelle entité chimique ou extension d'indication...)

Type de procédure :

Numéro de procédure :

CMS :

Monsieur le Directeur,

Nous avons l'honneur de solliciter une {Activité réglementaire} dans le cadre d'une procédure {type de procédure} dont les caractéristiques sont les suivantes :

Nom du (des) médicament(s) :

Forme(s) pharmaceutique(s) et dosage (s) :

DCI/substance(s) actives(s) :

Code(s) NL :

Code(s) CIS :

Code ATC :

Positionnement de la demande :

Le dossier se compose des volumes et exemplaires suivants :

Nombres de volumes	Nombre d'exemplaires
Module 1 : {nombre} volume(s)	{Nombre} exemplaires
Module 2 : {nombre} volume(s)	{Nombre} exemplaires
Module 3 : {nombre} volume(s)	{Nombre} exemplaires
Module 4 : {nombre} volume(s)	{Nombre} exemplaires
Module 5 : {nombre} volume(s)	{Nombre} exemplaires

Nous vous prions de bien vouloir trouver, également, ci-joint :

- 2 copies de la présente lettre ;
- un formulaire d'identification de la demande ;
- 2 copies de l'Application Form
- les quittances de paiement et le bordereau de dépôt des quittances
- un CD contenant la proposition de RCP, Etiquetage et Notice *pour tous les dosages* et des fichiers au format <Word> / <PDF> correspondant aux modules {numéro des modules} ;
- ...

Nous vous informons qu'un exemplaire des modules 1,2 et 3 est adressé simultanément à la Direction des Contrôles.

ANNEXE 2 – EN
Cover letter of paper submission of the dossier

The cover letter should mention the following information

ANSM- DQFR-PGF AMM - *envelope code*
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX
FRANCE

{Place, date}

Contact point: {Name, phone number, fax number, e-mail}

RE: {Regulatory activity} (e.g. new application or type II variation or renewal...)

{Scope} (e.g. new chemical entity or extension of indication...)

Type of procedure:

Number procedure:

CMS:

Dear Sir,

We are pleased to submit a {Regulatory activity} for {type of procedure} which details are as follows:

Name of the medicinal product(s):

Pharmaceutical form(s) and strength(s):

INN/active substance(s):

Record number(s) : CIS code(s):

ATC code:

Legal Basis of the Application(s):

The following number of copies has been submitted:

Number of binders	Copies
Module 1 : {number} binder(s)	{Number} copies
Module 2 : {number} binder(s)	{Number} copies
Module 3 : {number} binder(s)	{Number} copies
Module 4 : {number} binder(s)	{Number} copies
Module 5 : {number} binder(s)	{Number} copies

In addition, you will find enclosed the following documents/items:

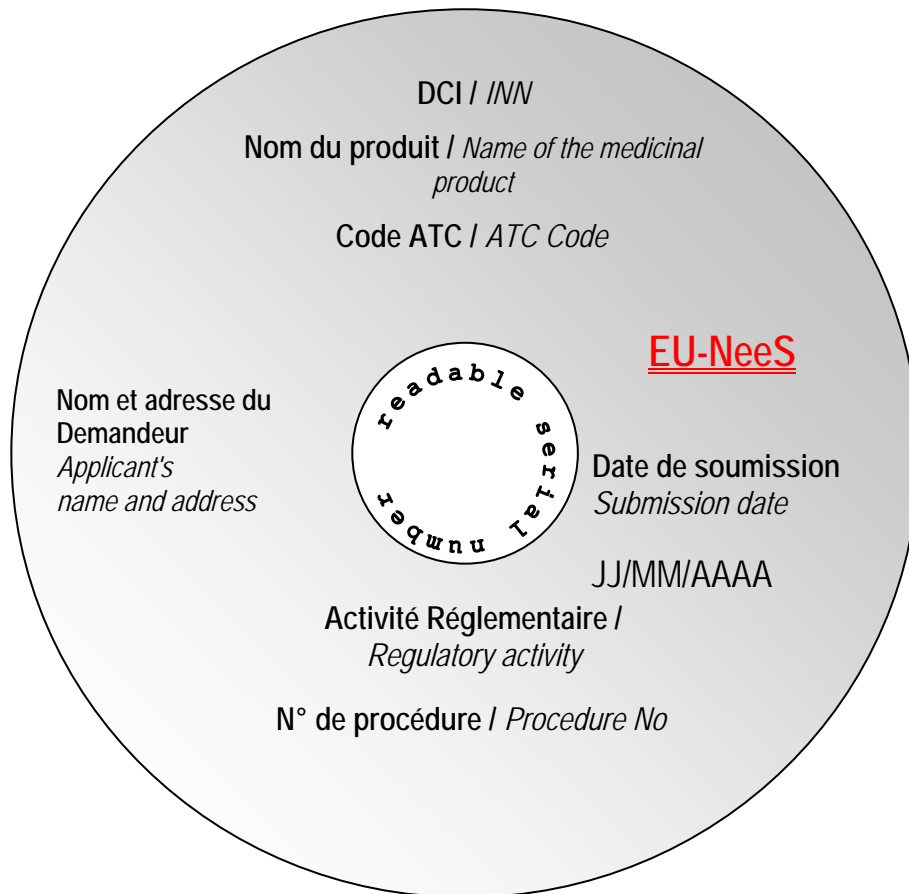
- 2 copies of the cover letter ;
- one form of submission identification ;
- 2 copies of the Application Form
- payment receipt and deposit form of payment receipts
- One CD containing SPC, PL and labelling *for all strengths* and files <Word> / <PDF> corresponding to modules {number modules} ;
- ...

Please be informed that we sent a copy of modules 1, 2 and 3 to the Direction des Contrôles simultaneously.

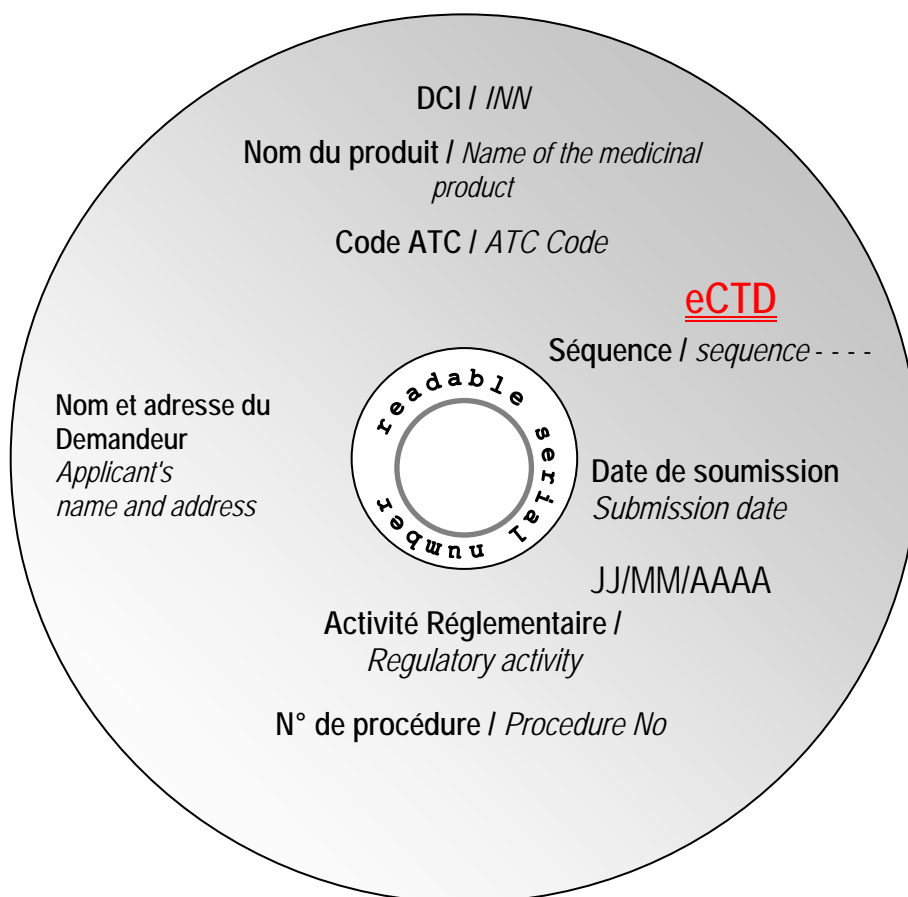
ANNEXE 3

Mentions à faire figurer sur le disque : cas d'un EU-NeeS

References to reproduce on the medium for EU-NeeS

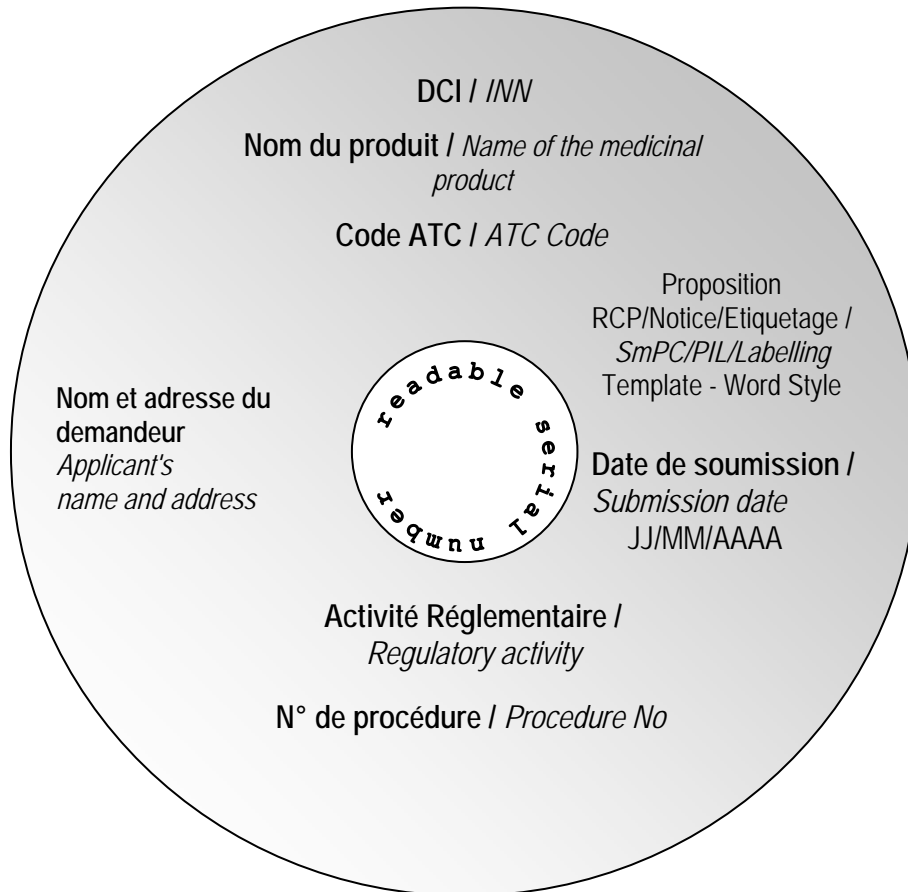


ANNEXE 4
Mentions à faire figurer sur le disque : cas d'un eCTD
References to reproduce on the medium for eCTD



ANNEXE 5

Mentions à faire figurer sur le disque : cas du CD complémentaire (RCP/Notice/étiquetage)
References to reproduce on the medium for additional CD (SMPC/PIL/labelling)



ANNEXE 6 - CHANGEMENT DE FORMAT

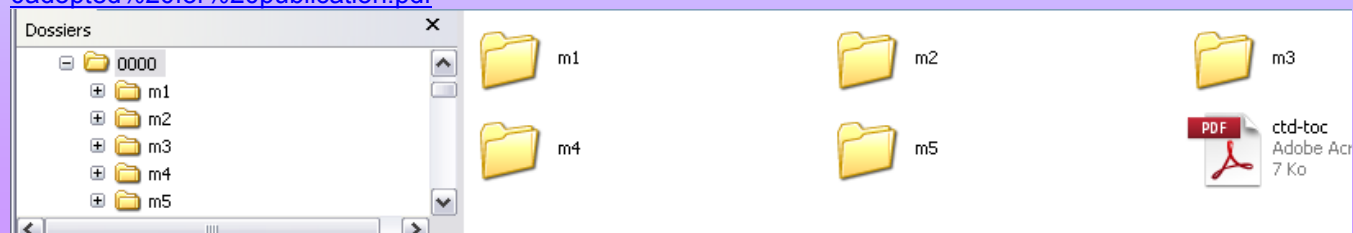
STRUCTURE Nees

un répertoire général comprenant :

- 1 TOC générale - 1 TOC par module (facultative) - 5 modules

Spécifications disponibles sur :

http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/Nees%20eGuidance%20Document%20v3%200_2011_TIGes%20adopted%20for%20publication.pdf



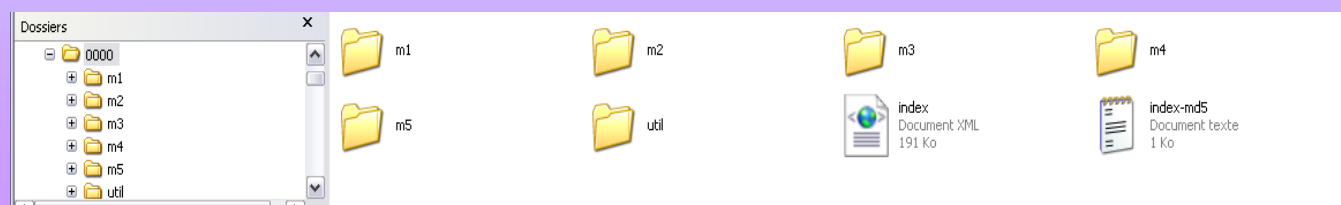
STRUCTURE e-CTD

un répertoire général comprenant :

- 1 index.xml – 1 index-md5.txt - 5 modules – 1 répertoire « util »

Spécifications disponibles sur :

http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20Document%202%200_2011_TIGes%20adoped%20for%20publication.pdf



CHANGEMENT DE FORMAT

Possibilité de changer de filière de soumission :

- Papier vers Nees
- Papier vers eCTD
- Nees vers eCTD

TOUT CHANGEMENT DE FILIERE EST IRREVERSIBLE.

ANNEXE 7-FR

Demande pour engager une Procédure de Reconnaissance Mutuelle avec la France comme Etat membre de référence

Demandeur :

**Demande pour engager une Procédure de Reconnaissance Mutuelle
avec la France comme Etat membre de référence**

NOM DU MEDICAMENT PROPOSE EN FRANCE :

<>

SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) :

<>

Procédure	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
Date prévisionnelle soumission	
Classification pharmacothérapeutique, code ATC	
Forme pharmaceutique et dosage	
Nombre de demandes / AMM copies (duplicates)	
Etats membres concernés	
Base légale de la demande	
Médicament de référence en France	
Date de première autorisation de mise sur le marché du médicament de référence en France	
Nom et adresse du demandeur	
Personne en charge du dossier au cours de la procédure	
Nom et adresse du producteur de substance active	
La référence se fera-t-elle à un DMF ou un CEP ?	
Fabricant du médicament et site de fabrication	
Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots dans l'EEE	
Existe-t-il des autorisations de mise sur le marché pour cette substance active dans d'autres Etat membres ?	
Si oui, préciser dans quels Etat membres et s'il existe des différences majeures entre les rubriques 4.1, 4.2 et 4.3 du RCP et celles du RCP approuvé en France. Joindre la proposition de RCP, si disponible.	

Note: ce tableau doit être joint à une lettre officielle de demande pour engager une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée avec la France comme Etat membre de référence.

Attention:

Il est nécessaire que la demande soit confirmée par le laboratoire 6 mois avant la date de soumission du dossier, précisée par l'ANSM. En l'absence de confirmation, la procédure ne pourra être engagée dans le délai convenu.

ANNEXE 7-EN

Request to start a MRP with France as the Reference Member State

Name of the company:

Request to start a MRP with France as the Reference Member State

PROPOSED NAME OF THE PRODUCT IN FRANCE:

<>

ACTIVE(S) SUBSTANCE(S):

<>

Procedure	Mutual Recognition Procedure
Planned Submission Date	
Pharmacotherapeutic Classification, ATC code	
Pharmaceutical Form and Strength	
Number of applications / Duplicates	
Concerned Member States (CMS)	
Legal Basis of Application	
Reference Product in France	
Date of first authorisation of Reference Product in France	
Applicant's Name and Address	
Authorised Contact Person during the Procedure	
Name and Address of the Manufacturer of the Drug Substance	
Is an ASMF or CEP to be used?	
Manufacturer of the medicinal product and site of manufacture	
Name and Address of Manufacturer responsible for batch release in the EEA	
Do national MAs exist with this active substance in other Member States?	
If yes, please specify in which Member States and if there are major differences in Sections 4.1; 4.2 and 4.3 of the SPCs compared to the SPCs approved in France. If available, please attached the proposed SPC	

Note: this table should be annexed to an official cover letter requesting FR to act as the RMS

Warning:

Please note that the request has to be confirmed by the applicant 6 months before the submission date of the dossier communicated by ANSM. In the absence of confirmation, the beginning of the procedure should be postponed