

**AVIS AUX DEMANDEURS
D'AUTORISATIONS D'IMPORTATION PARALLELE EN FRANCE
DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES A USAGE HUMAIN**

(Décret n° 2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : partie réglementaire), Journal Officiel de la République française du 27 janvier 2004, pp1934-1936)

Le présent avis aux demandeurs a pour objet d'expliquer et de détailler à l'attention des industriels les dispositions des articles R.5142-15-1 à R. 5142-15-16 du code de la santé publique.

Introduction

Le décret n° 2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain a introduit dans le code de la santé publique les articles R. 5142-15-1 à R. 5142-15-16, afin d'encadrer les opérations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques et de déterminer les obligations qui incombent au titulaire de l'autorisation d'importation parallèle (AIP).

Les importations parallèles sont soumises à une autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'Afssaps.

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

- provenant d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen dans lequel elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM),
- dont la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques sont identiques à ceux d'une spécialité pharmaceutique ayant obtenu une AMM délivrée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), à la condition que les deux spécialités soient fabriquées par des entreprises ayant un lien juridique de nature à garantir leur origine commune.

Toutefois, la spécialité peut comporter des excipients différents de ceux de la spécialité ayant obtenu l'AMM délivrée par le directeur général de l'Afssaps ou les même excipients

en quantité différente de celle contenue dans cette spécialité, sous réserve que cette différence n'ait aucune incidence thérapeutique et qu'elle n'entraîne pas de risque pour la santé publique.

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

Elle peut être suspendue ou supprimée lorsqu'il apparaît que :

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

Le présent avis établi à l'attention des demandeurs d'autorisations d'importation parallèle de spécialités pharmaceutiques décrit ci-après :

- A - les conditions de délivrance de l'AIP et le déroulement de la procédure en termes d'échanges d'informations :
 - lors de la demande initiale :
 - les règles imposées à la spécialité pharmaceutique telle qu'elle sera commercialisée en France,
 - le contenu du dossier de demande d'AIP,
 - les modalités d'information du demandeur de l'AIP par le directeur général de l'Afssaps, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Afssaps
 - l'information communiquée par le directeur général de l'Afssaps au titulaire de l'AMM de la spécialité autorisée en France.
 - lors de la demande de renouvellement :
 - le contenu du dossier de demande de renouvellement de l'AIP,
 - les modalités d'information du demandeur de l'AIP par le directeur général de l'Afssaps, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Afssaps.
- B - les obligations du titulaire de l'AIP :
 - en tant qu'exploitant de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement,
 - lors de la première mise sur le marché,
 - en matière de pharmacovigilance,
 - lors de chaque opération d'importation parallèle,
 - lorsqu'une modification de l'AMM de la spécialité pharmaceutique en France est notifiée au titulaire de l'AIP, par le directeur général de l'Afssaps,
 - lorsque le titulaire de l'AIP a connaissance d'une modification apportée à l'AMM délivrée dans l'Etat de provenance.
- C - Mécanisme spécifique : applicable uniquement si la spécialité pharmaceutique a été mise sur le marché la première fois en République tchèque, Estonie, Lettonie, Lituanie, Hongrie, Pologne, Slovaquie

➤ D – Taxes

Toute demande d'AIP est accompagnée du versement de la taxe mentionnée à l'article L.5124-17-1 du code de la santé publique.

Les spécialités pharmaceutiques importées parallèlement font en outre l'objet d'une taxe annuelle instituée au profit de l'Afssaps, telle que prévue à l'article L.5124-17-2 du code de la santé publique.

A – CONDITIONS DE DELIVRANCE DE L'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE ET DEROULEMENT DE LA PROCEDURE EN TERMES D'ECHANGES D'INFORMATIONS (articles R. 5142-15-1 à R. 5142-15-8 et R. 5142-15-10 du code de la santé publique)

I – Lors de la demande initiale d'autorisation d'importation parallèle

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

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

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

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

La spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AIP est soumise aux dispositions de l'AMM de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France, relatives au résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 du code de la santé publique.

Toutefois, lorsque la durée de stabilité et les précautions particulières de conservation sont plus strictes dans le RCP de la spécialité ayant obtenu l'AMM dans l'état de provenance, ce sont cette durée et ces précautions qui s'appliquent.

- I.1.3 – Etiquetage et notice

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

I.1.3.1 – Etiquetage

- Outre la mention des nom et adresse de l'entreprise exploitant le médicament et du fabricant, telle que prévue au l) de l'article R. 5143 du code de la santé publique, l'étiquetage indique le nom et l'adresse de l'établissement chargé d'effectuer la modification du conditionnement,
- la mention : « Médicament autorisé n° » suivie du numéro d'AIP et du numéro d'AMM de la spécialité pharmaceutique dans l'Etat de provenance, se substitue sur l'étiquetage au numéro de l'AMM en France tel que prévu au m) de l'article R. 5143 du code de la santé publique,
- les précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles mentionnées sur l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France,

- la mention : « différence(s) observée(s) par rapport à la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France : » suivie de la description de la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP lorsque sa taille, sa forme, sa couleur, sa gravure, son impression ou tout autre marquage diffère(nt) de celui (ceux) de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France.

I.1.3.2 – Notice

- Outre la mention des nom et adresse de l'entreprise exploitant le médicament et du fabricant, telle que prévue au point 1, e) de l'article R. 5143-5 du code de la santé publique, la notice indique le nom et l'adresse de l'établissement chargé d'effectuer la modification du conditionnement,
- les précautions particulières de conservation lorsqu'elles sont plus strictes que celles mentionnées sur la notice de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France,
- la composition qualitative complète en excipients lorsqu'elle diffère de celle de la spécialité autorisée en France.
- La date de la dernière révision de la notice au lieu de la date de la dernière révision de la notice de la spécialité autorisée en France.

I.1.4 – Classement dans les catégories de prescription mentionnées à l'article R. 5135 du code de la santé publique

La spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AIP est classée dans la même catégorie de prescription mentionnée à l'article R. 5135 du code de la santé publique que la spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM en France.

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

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

Le dossier de demande d'AIP est adressé au directeur général de l'Afssaps et est présenté à l'adresse suivante :

**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Unité autorisations d'importation et déclarations d'exportation
143-147, Boulevard Anatole France
F- 93285 Saint-Denis cedex**

I.3 – Modalités d'information du demandeur de l'autorisation d'importation parallèle par le directeur général de l'Afssaps, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Afssaps, et information transmise au titulaire de l'AMM de la spécialité autorisée en France

Le demandeur est tenu informé par le directeur général de l'Afssaps de l'état d'avancement du traitement de son dossier.

A ce titre, il est avisé :

- de la réception de son dossier, conformément aux dispositions de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations et du décret n° 2001-492 du 6 juin 2001 pris pour l'application du chapitre II du titre II de la loi précitée et relatif à l'accusé de réception des demandes présentées aux autorités administratives ;
- le cas échéant,
 - de la nécessité de :
 - compléter son dossier,
 - modifier la dénomination initialement proposée et ce, pour des motifs de santé publique,
 - de la saisine des autorités sanitaires de l'Etat de provenance et de la date de réception des informations communiquées par celles-ci ;

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

- de la décision du directeur général de l'Afssaps.
Lorsque l'AIP a été accordée, elle fait l'objet d'une publication, par extraits, au Journal officiel de la République française.
Une copie de l'AIP est adressée au titulaire de l'AMM de la spécialité ayant obtenu l'AMM en France.

Le silence gardé par le directeur général de l'Afssaps dans un délai de 45 jours à compter de la date de réception de la demande et du dossier complets mentionnés aux articles R. 5142-15-5 et R. 5142-15-6 vaut refus d'autorisation de l'importation parallèle. Ce délai est prorogé de 15 jours si le Directeur général de l'Afssaps requiert du demandeur les informations complémentaires qui seraient nécessaires à l'instruction de la demande.

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

II – Lors de la demande de renouvellement de l'autorisation d'importation parallèle

Une demande de renouvellement d'AIP ne peut être introduite que si aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits par l'intéressé à l'appui de la demande ayant donné lieu à l'autorisation en vigueur, ni au cours de la période d'autorisation. Si au contraire une modification a eu lieu, il convient d'introduire une nouvelle demande d'AIP.

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

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

- comporte les informations suivantes :
 - le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du demandeur,
 - le numéro de l'AIP et la date de délivrance,
- est accompagnée d'un document attestant qu'aucune modification n'est intervenue :
 - dans les éléments produits par l'intéressé soit à l'appui de sa demande d'autorisation initiale, soit lors de sa dernière demande de renouvellement, soit pendant la période d'autorisation.

II. 2 - Modalités d'information du demandeur de l'autorisation d'importation parallèle par le directeur général de l'Afssaps, de la réception de la demande jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Afssaps

Le demandeur est tenu informé par le directeur général de l'Afssaps de l'état d'avancement du traitement de son dossier.

A ce titre, il est avisé :

- de la réception de son dossier,
- le cas échéant :
 - de la nécessité de compléter son dossier,
 - de la saisine des autorités sanitaires de l'Etat de provenance et de la date de réception des informations communiquées par celles-ci.
- de la décision du directeur général de l'Afssaps.

Le silence gardé par le directeur général de l'Afssaps vaut renouvellement de l'autorisation à l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date de réception de la demande de renouvellement.

B – OBLIGATIONS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'IMPORTATION PARALLELE (articles R. 5142-15-9, R. 5142-15-12 et R.5142-15-13 II à R.5142-15-15 du code de la santé publique)

➤ **En tant qu'exploitant de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement :**

Le titulaire de l'AIP doit effectuer lui-même l'ensemble des opérations d'exploitation de la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP ; l'activité d'exploitation comprend :

- la vente en gros ou la cession à titre gratuit,
- la publicité et l'information,
- la pharmacovigilance,
- le suivi des lots et s'il y a lieu, leur retrait,
- le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

A cette fin, lorsque le titulaire de l'AIP est situé sur le territoire français, il doit être doté conformément au 1^{er} alinéa de l'article L. 5124-3 du code de la santé publique, d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, délivrée par le directeur général de l'Afssaps, lui permettant d'exercer l'activité d'exploitant de spécialités pharmaceutiques.

En tout état de cause, le reconditionnement et le ré-étiquetage de la spécialité faisant l'objet de l'AIP ne peuvent être effectués que dans des établissements pharmaceutiques autorisés au titre de l'article 40 de la directive 2001/83/EE du 6 novembre 2001 (fabrication) et non chez l'exploitant ou chez le distributeur.

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

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

➤ **En matière de pharmacovigilance :**

- A l'égard de l'Afssaps :

L'importateur parallèle est soumis aux obligations de pharmacovigilance applicables aux entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques.

A ce titre, il est tenu de se conformer aux dispositions des articles R. 5144-1 à R. 5144-22 du code de la santé publique.

Il résulte notamment de ces dispositions

- que l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique importée parallèlement doit disposer en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance, dont l'identité et la qualité sont communiquées au directeur général de l'Afssaps.
- Cette personne doit notamment :
 - préparer les déclarations adressées au directeur général de l'Afssaps, relatives à tout effet indésirable grave survenu en France et susceptible d'être dû à cette spécialité pharmaceutique, qui lui a été signalé,
 - transmettre au directeur général de l'Afssaps, selon une périodicité établie et sous la forme d'un rapport, les informations relatives à l'ensemble des effets indésirables qu'elle a déclarés ou qui lui ont été signalés et toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de la spécialité pharmaceutique exploitée.
- A l'égard du titulaire de l'AMM dans l'Etat de provenance :

Le titulaire de l'AIP informe, dès qu'il en a connaissance, le titulaire de l'AMM dans l'Etat de provenance, de tout effet indésirable grave au sens de l'article R. 5144-4 du code de la santé publique, concernant la spécialité importée.

- A l'égard du titulaire de l'AMM France :

Le titulaire de l'AIP informe, dès qu'il en a connaissance, le titulaire de l'AMM en France, de tout effet indésirable grave au sens de l'article R. 5144-4 du code de la santé publique, concernant la spécialité importée.

➤ **Lors de chaque opération d'importation parallèle**

- Information du directeur général de l'Afssaps

Le titulaire de l'AIP communique au directeur général de l'Afssaps :

- le numéro du lot de la spécialité pharmaceutique autorisée qui fait l'objet de l'importation,
- le numéro de l'AIP,
- la dénomination de la spécialité pharmaceutique importée, telle qu'elle sera commercialisée en France,
- l'Etat de provenance.

- Contrôle par les agents des douanes :

Les agents des douanes contrôlent le numéro de l'AIP mentionné sur le conditionnement extérieur de la spécialité pharmaceutique.

Toutefois, lorsque la spécialité pharmaceutique bénéficiant de l'AIP est importée sous le conditionnement de commercialisation dans l'Etat de provenance, celui-ci ne fait pas mention du numéro précité.

Il en résulte que dans ce cas, l'AIP doit être présentée aux agents des douanes.

➤ **Lorsqu'une modification de l'AMM de la spécialité pharmaceutique en France est notifiée au titulaire de l'autorisation d'importation parallèle, par le directeur général de l'Afssaps :**

Le titulaire de l'AIP doit prendre les mesures nécessaires pour que la spécialité importée respecte les dispositions de l'article R.5142-15-4 sur l'étiquetage et la notice, ainsi que celles de l'article R.5142-15-13 I sur le RCP et le classement dans les catégories de prescription mentionnées à l'article R.5135. En ce sens, il doit reporter cette modification :

- le cas échéant, dans la notice et l'étiquetage de la spécialité pharmaceutique importée parallèlement, telle qu'elle sera commercialisée en France,
- dans les mêmes conditions que le titulaire de la spécialité pharmaceutique ayant obtenu l'AMM en France.

➤ **Lorsque le titulaire de l'autorisation d'importation parallèle a connaissance d'une modification apportée à l'AMM dans l'Etat de provenance :**

Le titulaire de l'AIP en informe le directeur général de l'Afssaps.

Le cas échéant, il prend les mesures nécessaires pour que la spécialité importée respecte les dispositions des articles R.5142-15-4 et R.5142-15-13 du code de la santé publique.

C - MECANISME SPECIFIQUE : APPLICABLE UNIQUEMENT SI LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A ETE MISE SUR LE MARCHE LA PREMIERE FOIS EN REPUBLIQUE TCHEQUE, ESTONIE, LETTONIE, LITUANIE, HONGRIE, POLOGNE, SLOVENIE OU SLOVAQUIE

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

Toute personne ayant l'intention d'importer ou de commercialiser un médicament couvert par l'alinéa ci-dessus dans un Etat membre où le produit jouit d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection démontre aux autorités sanitaires compétentes, dans la demande concernant cette importation, qu'une notification préalable d'un mois a été donnée au titulaire ou ayant-droit d'une telle protection » (Annexe IV, section 2 « Droit des sociétés », de l'Acte relatif aux conditions d'adhésion à l'Union Européenne et aux adaptations des traités sur lesquels est fondée l'Union Européenne – JOCE du 23 septembre 2003).

En application de cette disposition, lorsque la spécialité faisant l'objet de l'AIP a été mise sur le marché la première fois dans un des nouveaux Etats membres susmentionnés, la déclaration ci-après établie par le demandeur doit être fournie à l'appui à la demande d'AIP :

"J'ai informé le titulaire ou ayant-droit, d'un brevet ou d'un certificat complémentaire de protection délivré pour la spécialité en France, de mon intention de déposer une demande d'autorisation d'importation parallèle auprès de l'Afssaps. Cette notification a été adressée à qui de droit au moins un mois avant le dépôt de la demande d'autorisation d'importation parallèle auprès de l'Afssaps ».

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

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

- le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du destinataire de la notification,
- le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du demandeur de l'AIP,
- la dénomination, le dosage et la forme pharmaceutique de la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP,
- l'Etat membre de provenance de la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP,
- l'Etat membre où la spécialité faisant l'objet de la demande d'AIP a été mise sur le marché la première fois,
- le nom ou la dénomination sociale du titulaire de l'AMM dans l'Etat membre de provenance,
- le numéro d'AMM dans l'Etat membre de provenance