

AVIS AUX TITULAIRES D'AMM et d'enregistrement – CADUCITE

Procédure relative à l'application de la clause de caducité des AMM et des enregistrements et aux demandes de dérogation

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 (AMM) et les enregistrements délivrés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) deviennent caducs 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
- 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 ou un enregistrement donné, à savoir pour un dosage et une forme pharmaceutique (c'est-à-dire par NL/EP/EH ou CIS). La circonstance que cette autorisation ferait partie d'une AMM globale telle que définie à l'article R.5121-41-1 du même code 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 code précité, l'enregistrement mentionné à l'article L.5121-13 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 survenance 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 (cf. modalités de déclaration décrites au point 4). Après examen, l'ANSM prend formellement acte de ces déclarations pour chaque AMM ou enregistrement.

2. Délai de mise en œuvre de la clause de caducité

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

- soit de la date d'octroi de l'AMM ou de l'enregistrement dès lors que la spécialité n'a jamais été commercialisée ;
- soit de la date d'arrêt de commercialisation de la dernière présentation de l'AMM ou de l'enregistrement concerné telle que déclarée à l'ANSM ;

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 caduc avant la péremption du dernier lot mis sur le marché. Dans ce contexte, les demandes de dérogation visant à couvrir la période entre la date de caducité et la date de péremption du dernier lot mis sur le marché ne sont pas recevables.

- soit de la date de la notification de la décision du directeur général de l'Agence à l'issue de la procédure de validation pour les 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 Code.

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

3.1. Principe

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, 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.

3.2. Critères de la dérogation

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

1. 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. Il convient en effet de transmettre à l'ANSM toute information ou documentation probante susceptible d'étayer la demande de dérogation afin de démontrer ce qui a légalement empêché la commercialisation durant les 3 années consécutives de non commercialisation et les éventuelles démarches actives que le titulaire d'AMM a mis en œuvre en vue d'une commercialisation à court terme.

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 susceptible de conditionner la commercialisation de la spécialité concernée, en cours d'instruction, peuvent être considérées comme relevant du critère 2. En revanche, ne relèvent pas du critère 2, les entraves à la commercialisation de nature contractuelle.

- Pour les situations relevant du critère 3, une déclaration du titulaire engageant sa responsabilité sur la véracité et l'effectivité des informations fournies à l'ANSM est à transmettre.
- Pour les situations relevant du critère 4, une déclaration du titulaire engageant sa responsabilité sur la véracité et l'effectivité des informations fournies à l'ANSM est à transmettre.

Dans le cas particulier où aucun dosage ou forme pharmaceutique différent de la spécialité concernée n'est commercialisé en France, une AMM « copie » ou « duplicate » peut le cas échéant bénéficier d'une dérogation en vertu du critère 4 si les deux conditions suivantes sont remplies :

- l'AMM « copie » ou « duplicate » concernée par la dérogation est une autorisation obtenue en application d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée pour laquelle la France est désignée comme Etat membre de référence,
- l'AMM de la spécialité dont l'AMM duplicate est issue, est également une AMM octroyée en application d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée pour laquelle la France est désignée comme Etat membre de référence et est commercialisée en France.

3.3. 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.

Une dérogation à la clause de caducité n'exonère pas le titulaire des obligations relatives au renouvellement de l'AMM ou de l'enregistrement, prévu aux articles R. 5121-45 et R. 5121-99 du code précité. En d'autres termes, en l'absence de demande régulière de renouvellement, requise conformément aux dispositions précitées, une AMM ou un enregistrement expire même si une dérogation à la clause de caducité a été accordée. De même, si le renouvellement est refusé par l'ANSM, l'AMM ou l'enregistrement prend fin même s'il a pu antérieurement faire l'objet d'une dérogation à la caducité.

Par ailleurs, l'ANSM devra être informée de tout changement remettant en cause la dérogation (levée de l'obstacle légal à la commercialisation, commercialisation, arrêt de l'exportation...) afin que celle-ci soit révisée. De plus, si le titulaire souhaite mettre fin à une dérogation à la caducité précédemment accordée et toujours en vigueur, il convient qu'il sollicite par simple lettre une demande d'abrogation de la dérogation à la clause de caducité concernée et non une demande d'abrogation de ladite AMM.

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 au 3.2 demeure vérifié.

4. Déclaration et procédure relatives à l'application de la clause de caducité et aux demandes de dérogation

4.1. Modalités de déclaration de la caducité et de demande de dérogation

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

Toute demande de dérogation présentée postérieurement à la date effective de caducité de l'AMM ou de l'enregistrement n'est pas recevable.

La déclaration de caducité est effectuée au moyen du formulaire dédié, dûment renseigné pour chaque spécialité (NL) concernée, via l'application « Démarches simplifiées » :

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-declaration-caducite-amm-ou-enregistrement>

Après analyse, l'ANSM prend acte de la déclaration de caducité de l'AMM ou de l'enregistrement par l'intermédiaire de cette application « Démarches Simplifiées ».

La demande de dérogation est effectuée au moyen du formulaire dédié, dûment renseigné pour chaque spécialité (NL) concernée :

Télécharger le formulaire destiné aux titulaires (02/04/2024).

Les demandes de dérogation à la clause de caducité ou d'abrogation d'une dérogation à la caducité précédemment octroyée sont transmises **par voie électronique à l'adresse suivante** : drd@ansm.sante.fr.

Il est à noter qu'une demande de modification ou de renouvellement d'une AMM ou d'un enregistrement susceptible d'être concerné par le principe de caducité ne constitue pas une demande implicite de dérogation. Celle-ci doit être sollicitée indépendamment selon les modalités et la procédure détaillées dans le présent avis aux titulaires d'AMM.

L'ANSM octroie le cas échéant une dérogation, 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 demande complète. Dans cet intervalle, le cas échéant, des informations complémentaires peuvent être sollicitées par l'ANSM.

4.2. **Caducité concernant une AMM pour laquelle la France est l'Etat membre de référence**

Dans le cas où une AMM, obtenue en application d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle pour laquelle la France est désignée comme Etat membre de référence (RMS), est concernée par le principe de caducité alors que les conditions du motif 4 de dérogation ne sont pas remplies, il appartient à son titulaire d'engager en amont de la date légale de caducité, les démarches nécessaires en vue du changement de RMS*.

* Cf. CMDh procedural advice on changing the reference member state (Doc. Ref.: CMDh/039/2002)