

3 La mise sur le marché des médicaments

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'enregistrement des médicaments

Lorsqu'un médicament, un vaccin ou un produit biologique est commercialisé en France, c'est qu'il a fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation de mise sur le marché par l'ANSM ou par la Commission européenne (après avis de l'Agence européenne du médicament (EMA)).

Il existe 4 procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments : trois procédures européennes (centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle) et une procédure nationale.

.....
Pour en savoir plus
.....



L'ANSM délivre les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisée et

de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionnent les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.

Par ailleurs, l'ANSM délivre également des décisions d'enregistrement : il s'agit de procédures d'autorisations simplifiées dont peuvent bénéficier certains médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques selon des conditions spécifiques.

Une fois l'AMM ou l'enregistrement délivré, ils peuvent faire l'objet de modifications qui sont soumises à autorisations pour être mises en œuvre.

Enfin, l'AMM ou l'enregistrement sont délivrés pour une durée initiale de 5 ans. Ils peuvent ensuite être renouvelés sans limitation de durée, sauf si l'ANSM ou l'EMA décide, pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

Les médicaments à base de plantes

Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement composée d'une ou de plusieurs substances végétales, d'une préparation à base de plantes ou d'une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.

Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou de drogues végétales.

Les médicaments à base de plantes ne peuvent être commercialisés sans une autorisation délivrée par l'ANSM. Cette autorisation garantit leur qualité, leur innocuité

(sécurité) et leur intérêt thérapeutique (efficacité) dans les indications revendiquées. La reconnaissance de leur tradition d'utilisation est déterminée et harmonisée au niveau européen par le *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) de l'EMA, de même que la surveillance de ces produits.

.....
Pour en savoir plus
.....



Les préparations de médicaments

Il existe 3 catégories de préparations de médicaments : les préparations hospitalières, les préparations magistrales et les préparations officinales. À la différence des spécialités pharmaceutiques, ces préparations ne sont pas soumises à autorisation par l'ANSM qui a cependant la charge d'assurer la réglementation et la sécurité.

Les préparations sont réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien. Elles ne peuvent être exécutées qu'en l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées.

Pour les préparations hospitalières, l'ANSM gère une base de télé-déclaration de ces préparations réalisées par les

pharmacies à usage intérieur et par les établissements pharmaceutiques autorisés à fabriquer des médicaments. Cette base permet notamment de connaître l'état de l'activité sur le territoire national ou d'étudier des alternatives dans des cas de ruptures de stock de spécialités pharmaceutiques commercialisées.

L'ANSM est responsable de la publication des Bonnes Pratiques de Préparations et assure leur mise à jour qui est actuellement en cours.

L'ANSM assure également une veille et un soutien aux questions réglementaires et techniques des différents acteurs (ARS, PUI, établissements pharmaceutiques, professionnels de santé, associations de patients...).

.....
Pour en savoir plus
.....



Les médicaments homéopathiques

Les médicaments homéopathiques, comme les autres médicaments, ne peuvent être commercialisés sans avoir reçu une autorisation, garante de leur qualité, de leur innocuité et de la reconnaissance de leur usage homéopathique (usage traditionnel). Cette autorisation est délivrée par l'ANSM.

Il existe 2 procédures d'autorisation :

- ◆ une procédure d'AMM qui concerne les médicaments pour lesquels une indication, une posologie, une population cible, une durée de traitement et une voie d'administration sont revendiquées,
- ◆ une procédure d'enregistrement spécifique pour les médicaments répondant aux conditions suivantes : administration par voie orale ou externe, absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au produit, degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament.

FAITS MARQUANTS

- ◆ En 2020, finalisation de la procédure de validation, initiée en avril 2011 après la transposition de la directive 2004/24/CE relative au médicament traditionnel, des dossiers de médicaments à base de plantes.

Assurer la conformité des processus d'autorisation aux délais réglementaires et mettre en œuvre des délais infra-réglementaires cibles pour les produits associés à des enjeux prioritaires

Indicateur n°20a



75 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires
[socle 75 % - cible 100 %]

Indicateur n°20b



90 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires
[socle 90% - cible 100 %]

Par ailleurs, l'ensemble des médicaments homéopathiques possédant des autorisations antérieures au 18 janvier 1994 (soit 1 163 souches) sont actuellement réévalués par l'ANSM. L'ANSM finalise cette réévaluation et assure le respect de la réglementation auprès des opérateurs.

Les travaux du *Homéopathic Medicinal Product Committee* (HMPWC), placé sous l'égide des HMA, accompagnent l'évaluation des dossiers en proposant notamment des lignes directrices dédiées, des listes de *First Safe Dilution* (SFD) des souches homéopathiques. Ainsi, la sécurité des patients est garantie en suivant une approche européenne harmonisée.

.....
Pour en savoir plus
.....



- ◆ Animation d'un réseau de CHU volontaires pour la préparation de médicaments pour les patients atteints de la COVID-19 en réanimation, en cas de pénurie de spécialités.

Données 2020

973 AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2020
[procédure nationale et procédures européennes décentralisée
et de reconnaissance mutuelle] **contre 1 016 en 2019.**

	2016	2017	2018	2019	2020
Procédures centralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	114	90	84	117	115
Nombre d'AMM ⁽⁶⁹⁾ accordées	82	92	85	66	97
Nombre d'AMM refusées	0	11	5	4	2
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	14	10	14	19	19
Procédures de reconnaissance mutuelle					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	495	159	78	99
Nombre d'AMM accordées	32	44	64	77	79
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	7	2	1	0	2
Procédures décentralisées					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	638	552	546	448
Nombre d'AMM accordées	295	607	789	404	375
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est État membre de référence	9	30	33	21	4
Procédures nationales					
Nombre de demandes d'AMM soumises	ND	183	145	154	127
Nombre d'AMM accordées	239	303	343	265	168
Nombre d'AMM refusées	6	5	15	20	1
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	ND	0	0	1	0
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	10	30	5	16	26
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	0
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	ND	32	5	16	42
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	58	61	55	254	291
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	0	1	1	1	0



En 2020, les **délais moyens de notification** des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **19 jours**.

(69) Données exprimées en nombre de spécialités.

MODIFICATIONS D'AMM⁽⁷⁰⁾

Les différentes catégories de modifications sont :

- ◆ Modification mineure de type IA : il s'agit de 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 : il s'agit de 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 : il s'agit de toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné
- ◆ Les extensions d'AMM
- ◆ 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

	2016	2017	2018	2019	2020
Procédures de reconnaissance mutuelle (France État membre de référence)					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	220	207	278	256
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	214	192	248	238
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	2	4	3	12
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	194	226	200	245
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	185	205	131	217
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	0	5	2	4
Nombre de demandes de type II soumises	ND	91	70	97	93
Nombre de demandes de type II accordées	ND	87	55	41	82
Nombre de demandes de type II refusées	ND	0	2	0	2
Procédures nationales					
Nombre de demandes de type IA soumises	ND	2 326	2 745	3 427	2 950
Nombre de demandes de type IA accordées	ND	2 076	2 609	3 232	2 863
Nombre de demandes de type IA refusées	ND	32	89	121	54
Nombre de demandes de type IB soumises	ND	1 478	2 522	2 305	2 998
Nombre de demandes de type IB accordées	ND	1 424	2 417	2 165	2 924
Nombre de demandes de type IB refusées	ND	35	63	38	22
Nombre de demandes de type II soumises	ND	781	850	739	681
Nombre de demandes de type II accordées	ND	433 ⁽⁷¹⁾	706	465	640
Nombre de demandes de type II refusées	ND	43	104	39	45



Les délais moyens de traitement⁽⁷²⁾ :

- pour les demandes de type IA nationales : **12 jours**
- pour les demandes de type IB nationales : **21 jours**
- pour les demandes de type II nationales : **103 jours**

Les délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **10 jours**.

⁽⁷⁰⁾ Les abandons ne sont pas comptabilisés.

⁽⁷¹⁾ Les demandes traitées dans le cadre du dispositif *ad hoc* de mise à jour des AMM (Majamm) ne sont pas comptabilisées.

⁽⁷²⁾ Les délais sont calculés entre la confirmation d'un dossier jugé conforme (JO) et la notification d'une décision.

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

Les médicaments orphelins

Les médicaments orphelins concernent des médicaments développés pour le traitement des maladies rares (prévalence < 5/10 000e dans l'Union européenne) et graves. Ils sont autorisés obligatoirement *via* la procédure centralisée.

En France, trois plans maladies rares ont été mis en œuvre depuis 2005. Ces plans constituent un élément clé pour la stimulation, le développement et la commercialisation en France des médicaments dans les maladies rares, notamment pour l'accès précoce aux médicaments, la recherche et l'innovation.

Le 3^e plan, lancé en juillet 2018, porte sur la période 2018-2024.

L'ANSM est associée à ce dernier plan en participant aux réflexions des axes 4 et 5 dont les objectifs respectifs sont de promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies rares et d'impulser la recherche dans les maladies rares.

Les médicaments pédiatriques

L'ANSM participe au Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA, qui inclut des représentants de chaque État membre de l'Union européenne, des associations de médecins et de patients. Ce comité est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques au sein de l'EMA^[73]. Il évalue les dossiers de Plans d'investigations pédiatriques (PIPs) et leur suivi, ainsi que d'autres questions pédiatriques, dont les avis scientifiques européens.

LES PLANS D'INVESTIGATION PÉDIATRIQUE

La réalisation des PIPs est obligatoire depuis la mise en œuvre du règlement pédiatrique européen en 2007. Sa réalisation doit précéder toute nouvelle demande d'AMM ou d'extension d'AMM, quel que soit le type de procédure, excepté les dérogations de PIP (déterminées à partir de l'indication et du médicament) et les reports de certains essais cliniques accordés par le PDCO, avant les demandes d'autorisation des médicaments en Europe.

L'ANSM occupe une place importante dans l'évaluation des dossiers de PIPs qui détaillent le besoin thérapeutique, les dérogations de développement partiel ou complet en conséquence, incluant la stratégie et le développement clinique ainsi que préclinique, avec la formulation pédiatrique selon les âges des enfants et des adolescents.

LA PARTICIPATION DE L'ANSM À DES GROUPES DE TRAVAIL EUROPÉENS

L'ANSM participe activement à plusieurs groupes de travail du PDCO contribuant directement à l'évaluation des PIPs tels que le *Non-clinical Working Group* (pour les études juvéniles pré-cliniques), le *Formulation Working Group* (pour la formulation) ainsi que le *Modelling and simulation Working Group* (pour la modélisation et la simulation).

Elle participe également à des groupes de travail en lien avec le PDCO et l'EMA, en neurologie, en oncopédiatrie et en néonatalogie. Elle contribue à l'élaboration de l'ensemble des recommandations générales ou d'avis au niveau européen, scientifiques et réglementaires, nécessaires au développement des médicaments en pédiatrie.

En particulier, l'ANSM contribue activement à la révision du règlement pédiatrique européen, en lien avec celle du règlement des médicaments orphelins.

[73] Lire aussi "les échanges européens et internationaux", page 47.



Données 2020

MÉDICAMENTS ORPHELINS

21 médicaments orphelins ont été autorisés, soit 21,65 % des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

	2016	2017	2018	2019	2020
AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	14/114	14/92	22/164	5/111	21/97

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **87 PIPs** et leurs modifications dont **47 nouveaux dossiers** (+50% par rapport à 2019).

L'implication de la France est en forte augmentation entre 2019 et 2020, suite au retrait de la Grande-Bretagne de l'UE. Elle se hisse au **3^e rang** (*ex æquo*) en Europe en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIPs. Elle confirme la volonté nationale de faire de la pédiatrie une priorité de santé publique.

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de Plans d'investigations pédiatriques France Rapporteur ou peer-reviewer	64	61	70	88	87
Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs	6,5%	5,6%	6,1%	7,3%	6,7%



Les médicaments génériques

Le médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (nommé "médicament d'origine" ou "princeps") dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et a dû démontrer sa bioéquivalence avec le médicament d'origine, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme afin de démontrer sa même efficacité thérapeutique.

Il peut présenter des différences avec le médicament de référence, sans modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme, afin de garantir la même efficacité thérapeutique. Les différences portent en général sur la forme, l'aspect ou la composition en excipients.

Les excipients, présents dans tous les médicaments, d'origine ou génériques, ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Ils n'ont pas d'activité pharmacologique.

Mise sur le marché des médicaments génériques

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament "d'origine" : mêmes procédures d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM nationales ou européennes), mêmes exigences de qualité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, de stabilité des caractéristiques physico-chimiques...

Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information, sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

Les médicaments génériques et de référence ont les mêmes règles pour la prescription, la délivrance et les conditions de surveillance.

La liste des médicaments génériques est disponible dans un "répertoire" des groupes génériques. Elle est actualisée mensuellement en prenant en compte les octrois des nouvelles autorisations de mise sur le marché et les modifications apportées sur des spécialités déjà inscrites.

Médicaments génériques et inspection sur la bioéquivalence

Une inspection peut être conduite afin de s'assurer sur le terrain de la fiabilité des données des études de

bioéquivalence fournies par les laboratoires dans les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments génériques.

Médicaments génériques et contrôle en laboratoire

Le contrôle en laboratoire a pour objet de vérifier la pureté du principe actif, la qualité du produit fini ainsi que la conformité aux spécifications jusqu'à la péremption. Dès 1999, l'Agence a organisé un contrôle annuel des médicaments génériques dans ses laboratoires.

Ce programme est également réalisé au niveau européen. Il est fondé sur le partage des ressources entre laboratoires officiels de contrôle et piloté par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM) avec les autres instances européennes (EMA et réseau des chefs d'Agence).

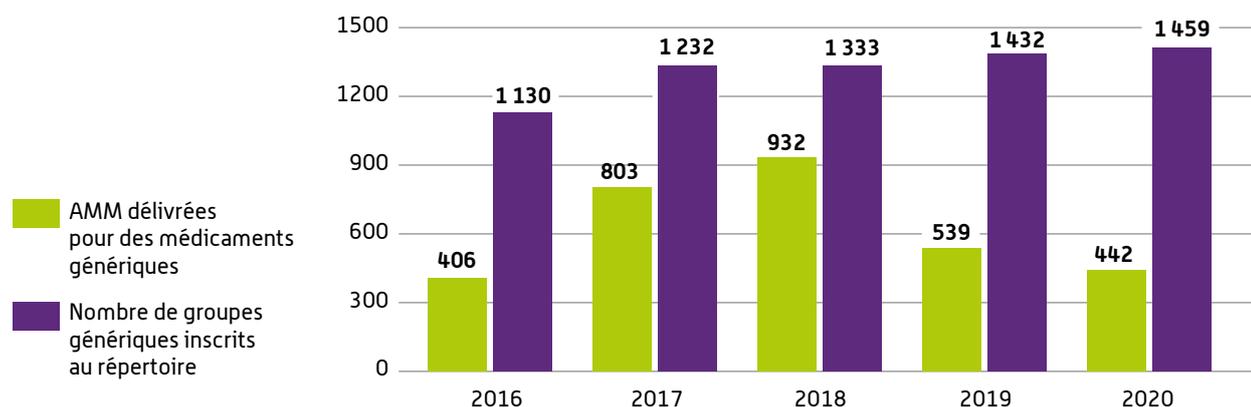
L'ANSM est également impliquée dans le programme européen préparé par l'EMA en collaboration avec l'EDQM portant sur le contrôle des génériques bénéficiant d'une AMM centralisée. Depuis 2013, deux molécules sont contrôlées chaque année selon un protocole commun auquel l'ANSM participe régulièrement en tant que conseiller scientifique et par le contrôle des produits.

.....
Pour en savoir plus
.....



Données 2020

BILAN DES AUTORISATIONS DE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES



CONTRÔLES PROGRAMMÉS BILAN 2020

	Lots contrôlés	% non-conformités détectées
Spécialités non génériques	96	5 soit 5%
Spécialités génériques	130	11 soit 8% 6 sans étiquetage (5%)
Matières premières génériques	34	14 soit 41%

En 2020, le taux moyen des non-conformités est de 5 % pour les génériques (hors étiquetage) et de 5 % pour les autres médicaments contrôlés.

Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

PRINCIPAUX GROUPES GÉNÉRIQUES CONTRÔLÉS EN 2020

Atosiban	Aciclovir
Remifentanyl/Sufentanyl/Fentanyl	Nicorandil
Fexofénadine	Zolmitriptan
Rasagiline	Terlipressine
Rabéprazole	Kétamine

Les médicaments biosimilaires

Un médicament biosimilaire est un médicament similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Les médicaments biologiques (ou biomédicaments) sont

obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...).

Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques.

Mise sur le marché et surveillance des médicaments biosimilaires

L'AMM est délivrée sur la base de données relevant de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité et de la sécurité cliniques : le choix des critères de comparaison est priorisé en fonction de leur capacité à distinguer des différences les plus minimales avec le médicament de référence.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative,

l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies. Une fois son AMM obtenue, un médicament biosimilaire peut évoluer indépendamment de son médicament de référence.

Interchangeabilité des médicaments biosimilaires

Si le choix entre deux médicaments biologiques reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Néanmoins, au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une interchangeabilité peut être envisagée au cours du traitement à condition de respecter plusieurs conditions :

- ◆ un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord,

- ◆ il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement,
- ◆ une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Comme pour tout médicament, il est nécessaire d'assurer une traçabilité continue des produits et des lots des médicaments afin de garantir leur suivi. Cette notion est particulièrement importante pour les produits biologiques en raison de leur plus grande variabilité. Il est ainsi essentiel que différents produits ayant la même dénomination commune internationale ou contenant le même principe actif puissent facilement être identifiés afin de détecter et d'évaluer tout problème de sécurité ou d'immunogénicité potentiellement spécifique au produit.

Surveillance

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant à la demande des autorités de santé et suivant des recommandations adaptées à chaque médicament. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures particulières que pour le médicament biologique de référence, mais aussi la surveillance du profil immunologique du produit biosimilaire.

Le réseau de pharmacovigilance n'a identifié aucune différence dans la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables entre médicaments biosimilaires et médicaments de référence au cours des douze dernières années.

Liste des médicaments biosimilaires

La liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe est publiée sur le site internet de l'ANSM. Cette liste permet le cas échéant d'identifier clairement quel dosage ou forme pharmaceutique du médicament biologique de référence a un médicament biologique similaire correspondant, ou inversement.

Les médicaments figurant dans cette liste sont classés par groupe biologique similaire. Ces groupes sont eux-mêmes ordonnancés par substance active. Pour chaque médicament, la liste de référence indique son nom et renvoie à l'ensemble des informations concernant ses présentations, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire

de l'autorisation de mise sur le marché et s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, ainsi que sa posologie, par un lien internet vers les données contenues dans la base de données publique du médicament et en particulier son RCP et sa notice.

.....
Pour consulter la liste des médicaments biosimilaires autorisés en Europe
.....

