

La mise sur le marché 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 (AMM) des médicaments : trois procédures européennes (centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle) et une procédure nationale.

Pour la France, l'ANSM délivre les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Les décisions mentionnent les conditions de prescription et de délivrance, spécifiques à chaque pays.

Par ailleurs, l'Agence 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.

En 2021, l'ANSM a optimisé ses procédures et a poursuivi ses actions afin de promouvoir l'accès aux traitements dans les maladies pédiatriques avec notamment la mise en œuvre d'un dispositif exceptionnel avec le centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy.

Pour en savoir plus sur la mise sur le marché des médicaments



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

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) : DES PROCÉDURES OPTIMISÉES AU SERVICE DE L'HARMONISATION DES PRATIQUES, DE LA COLLÉGIALITÉ ET DE LA SÉCURISATION DES DÉCISIONS DANS L'INTÉRÊT DES PATIENTS ET DES USAGERS

En 2021, un travail collectif mené sur l'ensemble des procédures afférentes à l'activité d'AMM a été conduit, afin de mettre à disposition des équipes et des agents des modes opératoires, doctrines et référentiels nouveaux ou actualisés. Ces documents alimentent le système de management de la qualité (SMQ) et contribuent au processus d'amélioration continue de l'Agence.

Ces outils concourent à un traitement homogène des dossiers, adapté à la nouvelle organisation de l'ANSM, tout en encourageant une démarche efficiente d'instruction collégiale et transversale, *via* notamment ses instances de collégialité et d'arbitrage internes.

La direction des autorisations (DA) assure un pilotage centralisé et coordonné des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM), une sécurisation et une harmonisation des processus d'autorisation des médicaments, notamment en introduisant une analyse de risques et une approche collégiale dans l'instruction des dossiers et en garantissant le pilotage des priorités et des délais, dans l'intérêt des patients.

Les réunions de collégialité transversales ont pour objectif de sécuriser les décisions internes sur les dossiers et de partager ces dossiers entre plusieurs interlocuteurs réunis au sein d'une équipe pluridisciplinaire pour assurer une vision globale et complète du sujet et contribuer à leur traçabilité.

Cette dynamique s'inscrit pleinement dans les enjeux à venir d'extension du périmètre de la certification de l'Agence au processus : "Autoriser les nouvelles demandes et modifications d'AMM".

PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES SPÉCIALES : CRÉATION DU STATUT EN DÉCEMBRE 2021

En lien avec l'expérience animée par l'ANSM de production de préparation de cisatracurium par des pharmacies à usage intérieur (PUI) lors de la crise Covid-19^[74], la création d'un dispositif de "préparations hospitalières spéciales" (PHS) à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique a eu lieu en décembre 2021.

Ainsi des PHS pourront être réalisées dans des PUI habilitées par le ministère. Ces préparations feront l'objet d'une autorisation précisant leurs modalités de réalisation, délivrée à titre exceptionnel et temporaire par le directeur général de l'ANSM en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur et par le ministre chargé de la santé, pour faire face à une menace ou à une crise sanitaire grave.

AUTRES FAITS MARQUANTS

- Adoption par le Comité scientifique spécialisé temporaire du guide des Bonnes pratiques de préparation le 16 septembre 2021 et présentation au GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée) en octobre 2021.
- Fin de la validation des médicaments homéopathiques : les médicaments homéopathiques qui possédaient des autorisations antérieures au 18 janvier 1994 (pour la plupart sous formes d'anciens visas), ont fait l'objet d'une ré-évaluation par l'ANSM. La procédure de validation, qui a consisté en une évaluation portant sur la qualité, l'innocuité et l'usage lié à la tradition homéopathique, initiée en 1999, arrive désormais à son terme. Seuls quelques dossiers seront à finaliser en 2022.

[74] Lire aussi "Dossier spécial Covid-19", page 140.

AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

636 AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2021 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) contre 973 en 2020.

PROCÉDURES CENTRALISÉES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	90	84	117	115	116
Nombre d'AMM ⁽⁷⁵⁾ accordées	92	85	66	97	92
Nombre d'AMM refusées	11	5	4	2	5
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	10	14	19	19	18

PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	495	159	78	99	80
Nombre d'AMM accordées	44	64	77	79	100
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	2	1	0	2	3

PROCÉDURES DECENTRALISÉES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	638	552	546	448	464
Nombre d'AMM accordées	607	789	404	375	314
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	30	33	21	4	4*

*Nombre de dossiers déposés



En 2021, les délais moyens de notification des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de : **20 jours**⁽⁷⁶⁾.

PROCÉDURES NATIONALES	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes d'AMM soumises	183	145	154	127	157
Nombre d'AMM accordés	303	343	265	168	117
Nombre d'AMM refusées	5	15	20	1	5
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	0	0	1	0	3
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	30	5	16	26	7
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	0
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	32	5	16	42	26
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	61	55	254	291	96
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	1	1	1	0	0

⁽⁷⁵⁾ Données exprimées en nombre de spécialités.

⁽⁷⁶⁾ Ce délai est calculé sur la base de 211 dossiers. Ces chiffres sont donc à interpréter avec précaution, en raison du changement en 2021 des outils informatiques de suivi des dossiers.

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

indicateur n°20a



53 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires
[Socle 90 % - cible 100 %]

indicateur n°20b



92 % des procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires
[socle 90 % - cible 100 %]

MODIFICATIONS D'AMM⁽⁷⁷⁾

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.

PROCÉDURES DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

(France État membre de référence)

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes de type IA soumises	220	207	278	256	279
Nombre de demandes de type IA accordées	214	192	248	238	252
Nombre de demandes de type IA refusées	2	4	3	12	5
Nombre de demandes de type IB soumises	194	226	200	245	263
Nombre de demandes de type IB accordées	185	205	131	217	203
Nombre de demandes de type IB refusées	0	5	2	4	1
Nombre de demandes de type II soumises	91	70	97	93	118
Nombre de demandes de type II accordées	87	55	41	82	91
Nombre de demandes de type II refusées	0	2	0	2	1

PROCÉDURES NATIONALES

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de demandes de type IA soumises	2 326	2 745	3 427	2 950	2 901
Nombre de demandes de type IA accordées	2 076	2 609	3 232	2 863	2 781
Nombre de demandes de type IA refusées	32	89	121	54	30
Nombre de demandes de type IB soumises	1 478	2 522	2 305	2 998	2 591
Nombre de demandes de type IB accordées	1 424	2 417	2 165	2 924	2 306
Nombre de demandes de type IB refusées	35	63	38	22	27
Nombre de demandes de type II soumises	781	850	739	681	583
Nombre de demandes de type II accordées	433	706	465	640	512
Nombre de demandes de type II refusées	43	104	39	45	34



Délais moyens de traitement :

- pour les demandes de type IA nationales : **10 jours**
- pour les demandes de type IB nationales : **25 jours**
- pour les demandes de type II nationales : **122 jours**

Délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications

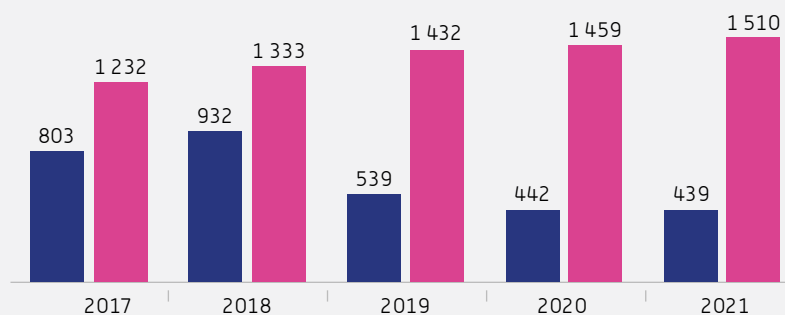
d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) : **10 jours**

⁽⁷⁷⁾ Le nombre de dossiers et les délais sont à interpréter avec précaution, en raison du changement en 2021 des outils informatiques de suivi des dossiers.

LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Bilan des autorisations de médicaments génériques

- AMM délivrées pour des médicaments génériques
- Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire



Contrôles programmés

	Bilan 2021	
	Lots contrôlés	% Non-conformités détectées
Spécialités non génériques	138	4 ⁽⁷⁸⁾
Spécialités génériques	141	4 ⁽⁷⁸⁾
Matières premières génériques	39	3

En 2022, le taux moyen des non-conformités est de **4 %** pour les génériques et pour les autres médicaments contrôlés (hors étiquetage). Toutes les non-conformités font l'objet d'un suivi par l'ANSM en lien avec les laboratoires concernés.

Principaux groupes génériques contrôlés en 2021

Bétaméthasone
 Dorzolamide/Timolol
 Imatinib
 Ivabradine
 Pantoprazole
 Tréprostinil
 Travoprost

Pour en savoir plus sur
les médicaments génériques



⁽⁷⁸⁾ hors non conformités liées à l'étiquetage

L'accès aux médicaments orphelins et pédiatriques

ONC 201 DANS LES GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL CHEZ L'ENFANT : MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF EXCEPTIONNEL AVEC GUSTAVE ROUSSY

Face à un besoin thérapeutique non couvert et à la gravité de la maladie, l'ANSM a déployé de nombreuses actions en quelques mois en collaboration avec Gustave Roussy et l'association "Nathanaël, du Rêve et de l'Espoir", afin de mettre à disposition l'ONC201 en France pour les patients en rechute par le biais de préparations magistrales encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique compassionnel.

Les tumeurs gliales malignes de la ligne médiane sont des tumeurs cérébrales se développant principalement chez les enfants et les jeunes adultes. Leur pronostic est toujours défavorable avec une médiane de survie de 9 à 10 mois après le diagnostic. Le traitement de première intention repose actuellement sur la radiothérapie seule ou associée à l'everolimus. Après la rechute ou la progression sous radiothérapie, il n'existe pas de thérapeutique médicale connue comme efficace.

Le produit ONC201 actuellement à l'étude aux États-Unis a montré des signaux d'efficacité chez des patients en rechute de ces tumeurs cérébrales avec mutation H3K27M. Environ 400 patients avec tous types de cancer y ont eu accès depuis plus de 5 ans, ce qui a permis de définir la dose recommandée, le profil de tolérance et de voir des premiers résultats d'efficacité encourageants, tant chez les enfants que chez les adultes.

Cependant, dans l'attente de l'ouverture de l'essai clinique BIOMEDE 2 en France, l'ONC201 n'était disponible qu'aux États-Unis et des patients en rechute en France tentaient de s'y approvisionner par leurs propres moyens.

C'est pourquoi, l'ANSM a mis en place un dispositif exceptionnel pour faire des préparations magistrales. Ses équipes ont identifié un fournisseur du principe actif à partir d'une gélule achetée en Allemagne par le président de

l'association "Nathanaël, du Rêve et de l'Espoir". Ensuite, elles ont réalisé la qualification pharmaceutique en partenariat avec Gustave Roussy dont la pharmacie prépare les gélules d'ONC201 et les expédie dans les pharmacies des établissements de santé où sont pris en charge les patients.

Ainsi, depuis le 31 octobre 2021, ONC201 est mis à disposition des enfants, adolescents et adultes en rechute d'un gliome malin de la ligne médiane avec mutation H3K27M. Le médecin référent prenant en charge le patient présente le cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire nationale qui évalue les possibilités thérapeutiques pour chaque patient afin de recommander la meilleure option thérapeutique, ONC201 ou un autre traitement en essai clinique, en particulier en fonction des résultats de séquençage de la tumeur. L'ONC201 est uniquement accessible aux patients dont le dossier a été évalué et validé par cette réunion nationale.

Ce dispositif innovant d'accès compassionnel encadré permet d'offrir aux patients en rechute une possibilité de traitement supplémentaire. Il pourra être maintenu lorsque l'essai clinique BIOMEDE 2.0 sera ouvert aux inclusions en France, ce dernier étant destiné à des patients en première intention de traitement, en association avec la radiothérapie.

Le projet et le protocole de traitement ont été approuvés par la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF).

L'avis d'associations de patients a été recueilli pour répondre au mieux aux besoins des patients et informer les patients et les familles. Des points réguliers avec les associations de patients sont organisés par Gustave Roussy en présence de l'ANSM.

MÉDICAMENTS ORPHELINS

19^[79] médicaments orphelins ont été autorisés, soit **20,6 %** des médicaments autorisés dans le cadre de la procédure européenne centralisée.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre total d'AMM délivrées pour des médicaments orphelins sur nombre total d'AMM délivrées en procédure centralisée	15/92	18/84	9/66	22/97	19/92

MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **100 PIPs** et leurs modifications dont **40** nouveaux dossiers. L'implication de la France augmente globalement depuis 2017, et de façon plus importante suite au retrait de la Grande-Bretagne de l'UE. Elle se maintient au **3^e rang** 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.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers Plans d'investigations pédiatriques (PIPs) France Rapporteur ou peer-reviewer	61	70	88	87	100
Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs	5,6%	6,1%	7,3%	6,7%	7,2%

Pour en savoir plus l'accès aux médicaments
orphelins et pédiatriques



[79] Source : rapport d'activité 2021 de l'EMA, page 93.