

## LA MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Lorsqu'un médicament 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 quatre 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 2022, l'ANSM a publié une mise à jour de son état des lieux sur les médicaments biosimilaires et précisé les conditions de leur substitution aux médicaments biologiques. Elle a également participé aux travaux de sécurisation des stocks d'Etat en menant une politique anti-gaspillage avec l'extension de péremption de certains médicaments.

### **Pour en savoir plus sur la mise sur le marché des médicaments :**

<https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

## LES DEMANDES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET D'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS

### L'ANSM publie une mise à jour de son état des lieux des médicaments biosimilaires

Dans un contexte où la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 permet, sous certaines conditions, la substitution d'un médicament biologique par un biosimilaire, l'ANSM a publié un état des lieux pour faire le point autour d'interrogations clés : Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? Quels sont les biosimilaires actuellement disponibles en France ? Comment sont-ils évalués et surveillés ? Comment garantir leur bon usage ? Il précise notamment les conditions de substitution, afin d'assurer la sécurité des patients.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit « de référence ». Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut en effet être copié. Ces médicaments biosimilaires à l'instar des médicaments biologiques sont donc utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies telles que le diabète, les cancers, les maladies auto-immunes (par exemple : sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, etc.). En février 2022, 67 médicaments biosimilaires étaient autorisés dans l'Union européenne.

S'agissant de médicaments issus du vivant et du fait de leur procédé de production, les médicaments biosimilaires ne peuvent être strictement identiques aux produits de référence. Aussi, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement.

Cependant, 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, une interchangeabilité et une substitution entre deux médicaments biologiques en primo-prescription ou en cours de traitement peut aujourd'hui être envisagée dans des conditions strictes décrites dans le rapport de l'Agence et dans le cadre des indications, des schémas posologiques et des voies d'administration communes au médicament de référence.

Afin de garantir le bon usage et la sécurité d'utilisation lors de la substitution, l'ANSM propose qu'elle soit mise en place de manière progressive, d'abord sur un nombre limité de médicaments. Cela permettra aux professionnels de santé de se familiariser avec les conditions de la substitution et de renforcer leurs connaissances des médicaments biologiques, l'objectif final étant d'assurer l'accompagnement des patients.

Par ailleurs, il est rappelé qu'en cas de changement à l'intérieur d'une famille de médicaments biologiques (médicament de référence ou biosimilaire), il est nécessaire d'assurer une surveillance adaptée du patient et la traçabilité du produit concerné.

Dans le cadre de la mise en œuvre de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 et suivant l'avis de l'ANSM, les deux premiers groupes de biosimilaires substituables - le fligrastim (G-CSF) et le pegfilgrastim (PEG G-CSF) - ont été publiés par arrêté ministériel du 12 avril 2022 (JO du 14 avril 2022).

Sur saisine du ministère de la Santé et après concertation avec les associations de patients et professionnels de santé concernés, l'ANSM considère qu'il est possible de substituer ces facteurs de croissance hématopoïétiques en officine.

En revanche, elle a rendu un avis défavorable, à ce stade des concertations, pour la substitution de l'hormone de croissance (somatotropine).

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>

### L'ANSM procède à des extensions de péremptions dans le cadre d'une politique anti-gaspillage et de sécurisation des stocks d'État

Les vaccins et traitements contre le Covid-19 ont été autorisés dans des délais très contraints. Les dates de péremption initiales étaient alors très courtes au regard du peu de données disponibles au jour des autorisations. Ainsi, au cours de l'année 2022, l'ANSM a pu procéder à des extensions de péremptions au fur et à mesure de l'acquisition de données de stabilité complémentaires.

De même, certains médicaments présents dans les stocks d'État, comme les immunosérums contre les venins de serpent ou contre les toxines infectieuses, ont fait l'objet d'analyses complémentaires pour s'assurer du maintien de leur qualité, et ainsi éviter le gaspillage en permettant de les conserver au-delà de leur date limite d'utilisation initiale.

## DONNÉES 2022

### Autorisations de mise sur le marché

588 AMM et enregistrements délivrés par l'ANSM en 2022 (procédure nationale et procédures européennes décentralisée et de reconnaissance mutuelle) contre 636 en 2021.

Procédures centralisées	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	84	117	115	116	100
Nombre d'AMM <sup>57</sup> accordées	85	66	97	92	89
Nombre d'AMM refusées	5	4	2	5	3
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur)	14	19	19	18	19

<sup>57</sup> Données exprimées en nombre de spécialités.

Procédures de reconnaissance mutuelle	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	159	78	99	80	45
Nombre d'AMM accordées	64	77	79	100	38
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	1	0	2	3	6

Procédures décentralisées	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	552	546	448	464	447
Nombre d'AMM accordées	789	404	375	314	395
Nombre d'AMM refusées	0	0	0	0	0
Nombre d'AMM pour lesquelles la France est Etat membre de référence	33	21	4	4*	4

\* Nombre de dossiers déposés

En 2022, les délais moyens de notification des décisions nationales pour les AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) sont de **18 jours**<sup>58</sup>.

Procédures nationales	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de demandes d'AMM soumises	145	154	127	157	143
Nombre d'AMM accordées	343	265	168	117	154
Nombre d'AMM refusées	15	20	1	5	0
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités à base de plantes soumises	0	1	0	3	1
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes accordés	5	16	26	7	1
Nombre d'enregistrements de spécialités à base de plantes refusés	0	0	0	0	0
Nombre de demandes d'enregistrements de spécialités homéopathiques soumises	5	16	42	26	0
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques accordés	55	254	291	96	12
Nombre d'enregistrements de spécialités homéopathiques refusés	1	1	0	0	2

<sup>58</sup> Ce délai est calculé sur la base de 370 dossiers.

## Modifications d'AMM<sup>59</sup>

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)	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de demandes de type IA soumises</b>	207	278	256	279	269
<b>Nombre de demandes de type IA accordées</b>	192	248	238	252	256
<b>Nombre de demandes de type IA refusées</b>	4	3	12	5	5
<b>Nombre de demandes de type IB soumises</b>	226	200	245	263	251
<b>Nombre de demandes de type IB accordées</b>	205	131	217	203	241
<b>Nombre de demandes de type IB refusées</b>	5	2	4	1	1
<b>Nombre de demandes de type II soumises</b>	70	97	93	118	102
<b>Nombre de demandes de type II accordées</b>	55	41	82	91	99
<b>Nombre de demandes de type II refusées</b>	2	0	2	1	1

Délais moyens de traitement :

- Pour les demandes de type IA nationales : **8 jours**
- Pour les demandes de type IB nationales : **27 jours**
- Pour les demandes de type II nationales : **142 jours**

Délais moyens de notification des décisions nationales pour les modifications d'AMM issues de procédures européennes (MRP/DCP) : **7 jours**.

Procédures nationales	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de demandes de type IA soumises</b>	2 745	3 427	2 950	2 901	2 489
<b>Nombre de demandes de type IA accordées</b>	2 609	3 232	2 863	2 781	2 399
<b>Nombre de demandes de type IA refusées</b>	89	121	54	30	65
<b>Nombre de demandes de type IB soumises</b>	2 522	2 305	2 998	2 591	2 544
<b>Nombre de demandes de type IB accordées</b>	2 417	2 165	2 924	2 306	2 381
<b>Nombre de demandes de type IB refusées</b>	63	38	22	27	29
<b>Nombre de demandes de type II soumises</b>	850	739	681	583	610
<b>Nombre de demandes de type II accordées</b>	706	465	640	512	530
<b>Nombre de demandes de type II refusées</b>	104	39	45	34	33

<sup>59</sup> 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	2018	2019	2020	2021	2022
AMM délivrées pour des médicaments génériques	932	539	442	439	402
Nombre de groupes génériques inscrits au répertoire	1 333	1 432	1 459	1 510	1 525

Contrôles programmés	Bilan 2022	
	Lots contrôlés	% Non-conformités détectées
Spécialités non génériques	186	7 soit 4 %
Spécialités génériques	121	5 soit 4 %
Matières premières génériques	16	0

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 2022
Exémestane
Buprénorphine/Naloxone
Ezétimibe/Simvastatine
Nébivolol/Hydrochlorothiazide
Mycophénolate mofétil
Nébivolol/hydrochlorothiazide
Ambrisentan
Prasugrel
Darunavir

### Pour en savoir plus sur les médicaments génériques :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques#title>

## Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
20a	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, nouvelles demandes dans les délais réglementaires	90 %	100 %	60 %
20b	Taux de procédures nationales et européennes instruites pour tous les dossiers AMM, modifications et traduction dans les délais infra-réglementaires	90 %	100 %	92 %

### Explications qualitatives

**Pour l'indicateur 20a :** 157 AMM au total, très largement nationales.

**Pour l'indicateur 20b :**

- Modifications AMM (tous types et toutes procédures avec France = RMS ou (Co)-Rapp) : 88% - 6 752 dossiers terminés
- Traductions (AMM initiales et Modifications AMM) : 98% - 3 781 dossiers terminés

## L'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS ORPHELINS ET PÉDIATRIQUES

### Projet SACHA : vers des thérapies innovantes en oncologie et oncohématologie pédiatrique

Le projet SACHA est une étude de la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), promue par le centre Gustave Roussy et en collaboration étroite avec l'ANSM. Elle s'intitule : « Étude de cohorte prospective observationnelle de Suivi de l'utilisation de molécules innovantes en Cancérologie et en Hématologie pour les enfants, les Adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique (SACHA) (NCT04477681, clinicaltrials.gov) ».

Cette étude observationnelle vise à encadrer et sécuriser la prescription de molécules innovantes hors AMM ou répondant à un besoin thérapeutique et utilisées en accès compassionnel ou en accès précoce. Cette étude collecte, de façon prospective, les données de toxicité et d'efficacité chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (moins de 25 ans) atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique ou en rechute.

Le projet SACHA a démarré en mars 2020 et permet à présent de collecter les données de façon extensive dans les 31 centres SFCE.

L'étude s'appuie notamment sur les données de l'ANSM, partagées de façon mensuelle conformément au protocole prévu, concernant les autorisations d'accès compassionnel (AAC) délivrées en oncologie et onco-hématologie pédiatrique. Sur cette base, SACHA sécurise l'accès aux thérapies innovantes en assurant la déclaration en pharmacovigilance des événements indésirables graves éventuels, et permet également de recueillir des données d'efficacité afin d'identifier les molécules prometteuses et de promouvoir la recherche sur celles-ci.

Entre 2020-2021, 682 AAC ont été autorisées par l'ANSM en oncopédiatrie, parmi lesquelles 216 concernant un traitement innovant éligibles à l'étude SACHA (thérapies innovantes anticancéreuses non approuvées en Europe ou nouvelle formulation d'un médicament déjà approuvé après 2007). L'étude a permis de collecter des données d'efficacité et de sécurité chez 61% d'entre eux, et les inclusions continuent de progresser.

De plus, le projet s'élargit et va s'étendre au niveau international grâce à une collaboration de l'*Innovative therapies for children with cancer* (ITCC).

Cette étude a été présentée à l'ASCO par l'équipe de l'IGR en 2022, et le sera à nouveau en 2023 dans ce même congrès.

À ce jour, cette étude a identifié les indications majoritaires pour ces utilisations en AAC/AP (tumeurs du SNC et tumeurs non SNC notamment), ainsi que les molécules les plus prescrites, notamment les thérapies ciblées MEK/BRAF et EZH2. Ainsi, le projet a permis de constater des taux de réponse non négligeables pour la classe thérapeutique des BRAFi/MEKi dans l'indication des gliomes de bas grade.

### Autre fait marquant

- **Publication de la guideline européenne E11A sur l'extrapolation pédiatrique**, approche essentielle pour l'évaluation d'un médicament pédiatrique en alternative aux essais standards : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf)

### Médicaments pédiatriques

La France a été rapporteur ou co-rapporteur pour **107 PIPs** et leurs modifications dont **43** 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<sup>e</sup> 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.

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de dossiers plans d'investigations pédiatriques (PIPs) France Rapporteur ou <i>peer-reviewer</i></b>	70	88	87	100	<b>107</b>
<b>Pourcentage par rapport au nombre total de PIPs</b>	6,1 %	7,3 %	6,7 %	7,2 %	<b>8,1 %</b>

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

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-en-pediatrie#title>