

## 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.

### 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>

**Toutes nos données sur les autorisations de mise sur le marché des médicaments sont à retrouver en annexe 11, page 168.**

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

### Procédure d'autorisation centralisée : la France, troisième pays évaluateur

L'ANSM est membre du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), comité responsable de l'évaluation des médicaments dans le cadre de la procédure d'autorisation centralisée<sup>35</sup>. En 2023, l'Agence a été rapporteur ou corapporteur de 15 procédures sur les 99 évaluées, ce qui place la France en troisième pays évaluateur, derrière les Pays-Bas et l'Allemagne (respectivement 18 et 16 procédures d'AMM chacun). Parmi les 99 procédures d'AMM évaluées par le CHMP, 77 ont reçu une opinion positive, 3 ont reçu une opinion négative et 19 ont été retirées en cours d'examen. Les 4 aires thérapeutiques les plus représentées parmi les dossiers ayant reçu un avis positif sont :

- Cancérologie 32 % ;
- Immunologie 14 % ;
- Cardiologie 8 % ;
- Dermatologie 8 %.

L'ANSM était rapporteur majoritairement sur des produits en oncologie (46 %), maladies infectieuses, maladies rares, dermatologie ainsi que sur des tests compagnons de diagnostic *in vitro*.

En 2023, la France a été désignée comme rapporteur ou co-rapporteur de 19 dossiers d'AMM qui seront déposés dans les mois ou années à venir :

---

<sup>35</sup> Lire aussi l'interview « La stratégie européenne de l'ANSM », page 82.

Procédures centralisées	2019	2020	2021	2022	2023
Nombre de dossiers attribués à la France (rapporteur, co-rapporteur) <sup>36</sup>	19	19	18	19	19

**Pour consulter les avis du CHMP :**

<https://ansm.sante.fr/actualites/?filter%5Bcategories%5D%5B%5D=33>

**Création des European Specialised Expert Communities (ESEC), nouveaux groupes d'experts européens**

---

Le CHMP consulte ses groupes de travail sur des questions scientifiques relevant de leur domaine d'expertise et leur délègue certaines tâches dans le cadre de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de la rédaction et de la révision de documents d'orientation scientifique.

Les groupes de travail peuvent désormais être soutenus par des nouveaux groupes d'experts spécialisés : les European Specialised Expert Communities (ESEC). Ces ESEC peuvent être dédiés à une aire thérapeutique ou à une expertise particulière. À ce jour, 8 ESEC ont été créés, d'autres le seront dans les mois à venir. Les experts de l'ANSM sont présents dans chacune de ces communautés. ESEC existants :

- ESEC non-clinique (Non-Clinical and New Approach Methodologies European Specialised Expert Community);
- ESEC méthodologie / statistiques (Methodology European Specialised Expert Community) ;
- ESEC qualité biologique (Biological Quality European Specialised Expert Community) ;
- ESEC qualité chimique (Chemical Quality European Specialised Expert Community) ;
- ESEC hématologie (Haematology European Specialised Expert Community);
- ESEC oncologie (Oncology European Specialised Expert Community);
- ESEC neurologie (Neurology European Specialised Expert Community);
- ESEC radiopharmacie (Radiopharmaceutical European Specialised Expert Community).

**Pour en savoir plus :** <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp-working-parties-other-groups>

**La participation de la France au CMDh...**

---

L'ANSM est membre du CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human), le comité responsable de la coordination des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle, depuis sa création, en octobre 2005.

En 2023, la France a été État membre de référence pour 9 AMM en procédure de reconnaissance mutuelle et 5 AMM en procédure décentralisée.

L'ANSM a également été à l'initiation d'une procédure d'arbitrage au CMDh selon l'article 29(1) de la directive 2001/83/CE pour une demande d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle dans laquelle la France est État membre concerné. Cette procédure a abouti à un accord entre l'État membre de référence et l'ANSM.

L'ANSM participe également à divers groupes de travail du CMDh tels que l'ASMF Working Party, le Pharmacovigilance Working Party, le Variations Working Party et le CMDh/GCP Working Party.

---

<sup>36</sup> Procédures Test Compagnons & PRIME comprises.

Au travers du CMDh et des différents groupes de travail, l'ANSM participe à l'élaboration de la réglementation et de recommandations en matière de procédures d'enregistrement et de modifications des médicaments en reconnaissance mutuelle et décentralisée.

En 2023, l'ANSM a participé à la création ou l'actualisation de différents documents notamment :

- *Recommendations on Informed Consent Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures*<sup>37</sup> ;
- *CMDh SOP on decision-making process for new active substance status or extension of marketing protection or data exclusivity*<sup>38</sup> ;
- *Decentralised Procedure Members States' Standard Operating Procedure*<sup>39</sup> ;
- *Applicant's Response document in Mutual Recognition and Decentralised Procedures for Marketing Authorisation Applications*<sup>40</sup>.

En lien avec la Commission européenne et l'EMA, le CMDh a également participé à la révision du règlement (EC) 1234/2008 relatif aux modifications d'AMM (via un acte délégué, publié en mars 2023). Le CMDh est également impliqué via ses différents groupes de travail dans la révision de la législation européenne sur le médicament.

Le CMDh est aussi impliqué dans les problématiques liées à la présence d'impuretés nitrosamines dans certains médicaments ; il élabore des recommandations et des lignes directrices qui sont régulièrement mises à jour sur le sujet, en collaboration avec l'EMA et les autres groupes de travail européens concernés.

**Pour en savoir plus sur le CMDh :** <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/participer-aux-instances-internationales#title>

### ... et au HMPC

---

En 2023, après avoir réalisé une revue systématique des monographies nouvelles ou en cours de révision, et analysé les commentaires des enquêtes publiques, le comité des médicaments issus des plantes (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC) a adopté :

- Dix monographies de l'Union ;
- Un *concept paper* relatif aux nouvelles techniques de préparation des extraits de plantes ;
- Deux documents de questions/réponses mis à jour concernant les exigences de qualité des médicaments à base de plantes, ainsi que l'actualisation de celles soulevées sur le cadre réglementaire de ces médicaments pour les enregistrements des médicaments traditionnels à base de plantes, ou des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

**Pour en savoir plus sur le HMPC :** <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/participer-aux-instances-internationales#title>

### Ténofovir disoproxil et impureté CMIC

---

Le ténofovir disoproxil est une substance active largement utilisée pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB), ou pour la prévention du VIH (prophylaxie pré-exposition).

---

<sup>37</sup> Recommandations concernant les demandes qui portent sur un médicament de même composition qualitative et quantitative en substances actives et de même forme pharmaceutique qu'un médicament autorisé, dont le titulaire a consenti à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier de ce médicament, soumises en procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

<sup>38</sup> Procédure standard opérationnelle du CMDh concernant le processus de décision relatif au statut de nouvelle substance active ou d'extension d'une exclusivité de marché ou de protection des données.

<sup>39</sup> Procédure standard opérationnelle des États membres concernant la procédure décentralisée.

<sup>40</sup> Document de réponse du demandeur d'une autorisation de mise sur le marché en procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

En mars 2023, l'ANSM et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont demandé aux laboratoires fabriquant les médicaments contenant du ténofovir disoproxil de réduire la concentration d'une substance appelée CMIC (chlorométhyl isopropyl carbonate).

Le CMIC, indispensable dans le procédé de fabrication des médicaments contenant du ténofovir disoproxil, est classé parmi les substances mutagènes. Celles-ci sont connues pour augmenter la probabilité de survenue d'un cancer lorsque leur concentration est au-dessus d'un certain seuil. Cependant, l'effet mutagène du CMIC n'a été mis en évidence qu'en laboratoire (tests *in vitro*). Le risque que cette impureté puisse effectivement provoquer un cancer chez l'humain n'est pas démontré. La demande de réduire la concentration du CMIC est donc une mesure de prudence.

**Pour en savoir plus :** <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-contenant-du-tenofovir-disoproxil-lansm-et-lema-demandent-aux-laboratoires-de-reduire-la-concentration-dune-impurete-cmic>

# L'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS ORPHELINS ET PÉDIATRIQUES

## Accès précoce de dabrafénib-tramétinib dans les gliomes chez l'enfant

Depuis le 28 août 2023, l'association dabrafénib-tramétinib est disponible en accès précoce dans une formulation adaptée pour les enfants à partir de 1 an atteints d'un gliome porteur d'une mutation BRAF V600E.

Cette mise à disposition fait suite à la décision d'autorisation d'accès précoce (AAP) octroyée le 29 juin 2023 par la HAS pour une durée de 12 mois, suite à l'avis de l'ANSM. Celui-ci est en faveur d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité de l'association dabrafénib-tramétinib dans cette indication.

Plus précisément, l'association dabrafénib-tramétinib est indiquée chez les patients pédiatriques âgés d'1 an et plus atteints :

- D'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E, qui nécessitent un traitement par voie systémique ;
- D'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E, qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Seuls les spécialistes en oncologie et les médecins compétents en cancérologie peuvent prescrire dabrafénib-tramétinib selon ces indications précises.

**Pour en savoir plus :** <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/dabrafenib>  
<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/trametinib>

## La participation de la France au PDCO

La France a été rapporteur ou corapporteur de **99** dossiers, dont 39 PIP, 44 modifications de PIP et 16 vérifications de réalisation de PIP.

L'année 2023 a été marquée par la vice-présidence française au comité pédiatrique de l'EMA (Paediatric Committee - PDCO), afin de mieux porter des sujets généraux pédiatriques en Europe (« stepwise PIP » par étapes, développement des médicaments par indication et mode d'action, formation en pédiatrie, recommandations thérapeutiques, réseaux pédiatriques, réglementation).

La France se maintient au troisième rang en Europe, après le Portugal et l'Allemagne, en termes d'évaluation de développements pédiatriques PIP. Elle confirme la volonté nationale de faire de la pédiatrie une priorité de santé publique.

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Nombre de dossiers plans d'investigations pédiatriques (PIP) France rapporteur ou <i>peer-reviewer</i></b>	88	87	100	107	<b>99</b>
<b>Pourcentage par rapport au nombre total de PIP</b>	7,3 %	6,7 %	7,2 %	8,1 %	<b>7,6 %</b>

**Pour en savoir plus sur le PDCO :** <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p/participer-aux-instances-internationales#title>

**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>