

### Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

#### Bilan des approbations FDA de l'année 2019

Le *tableau I* montre que l'année 2019 a été marquée par un nombre important d'approbations de nouveaux principes actifs et confirme la progression de ce nombre au cours des dernières années.

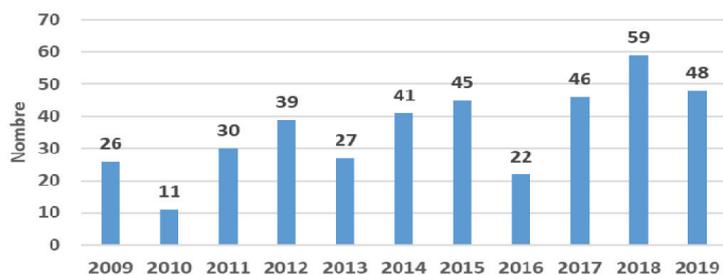
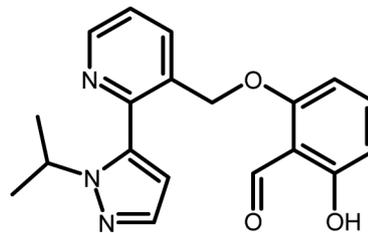


Tableau I - Approbations de nouvelles molécules entre 2009 et 2019.

Sur les 48 principes actifs approuvés, 38 (soit 79 %) sont de petites molécules et 10 (soit 21 %) sont d'origine biologique. Comme en 2018, ces nouvelles approbations sont non seulement marquantes par leur nombre, mais aussi par leur qualité. 60 % des demandes d'approbation ont bénéficié d'une « distinction » autorisant à accélérer le processus quand une molécule permet de répondre à un besoin médical non satisfait ou qu'elle apporte une solution alternative nouvelle aux traitements existants. Le *tableau II* démontre clairement la qualité des approbations 2019.

Le **voxelotor** est un exemple de molécule ayant bénéficié de plusieurs processus d'accélération : « Fast track », « Breakthrough », « Priority review » et « Accelerated approval ». Cette molécule est un nouveau traitement de la drépanocytose (ou anémie falciforme), une maladie génétique héréditaire caractérisée par une anomalie de l'hémoglobine ;

cinq millions de personnes sont concernées par cette maladie génétique la plus répandue au monde.



Structure du voxelotor. N° CAS : 1446321-46-5 ; nom IUPAC : 2-hydroxy-6-({2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridin-3-yl}methoxy)benzaldehyde.

Outre les approbations de nouveaux principes actifs, la FDA délivre des approbations concernant des principes actifs déjà enregistrés pour de nouvelles indications, une nouvelle population concernée, de nouvelles formulations, de nouveaux dosages ou des médicaments génériques.

Dans le domaine des génériques, il y a une différence réglementaire entre les « petites molécules » et les médicaments biologiques. Les « petites molécules » sont issues d'un processus de synthèse chimique qui permet de les reproduire de façon homogène et reproductible, alors que les médicaments biologiques sont constitués de molécules de grande taille de structure complexe préparées par fermentation. Ces derniers ne sont donc pas reproductibles strictement à l'identique en raison de la variabilité du vivant. Les reproductions de médicaments biologiques sont ainsi appelées « médicaments biosimilaires ». Leur dossier de demande d'approbation doit comporter des résultats d'essais cliniques démontrant l'équivalence de l'activité du principe biosimilaire à celle du médicament de référence (dans le cas des molécules génériques de synthèse, il suffit de démontrer une équivalence dans la pharmacocinétique chez l'homme).

En 2019, la FDA a approuvé dix médicaments biosimilaires.

Tableau II - Qualifications des approbations 2019. Données FDA : [www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019](http://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019)

Classifications	Critères	Approbations	
		Nombre	Pourcentage
« First in class »	Fort potentiel généralement lié à une activité par un nouveau mécanisme d'action	20	42 %
« Fast track »	Potentiel pour le traitement d'un besoin médical non satisfait	17	35 %
« Breakthrough »	Activité préliminaire démontrée sur des maladies sévères pour lesquelles il n'existe pas de traitement	13	27 %
« Priority review »	Potentiel pour une avancée médicale significative	28	58 %
« Accelerated approval »	Bénéfice par rapport aux traitements existants de maladies sévères	9	19 %
Maladies rares	Maladies affectant une faible proportion de la population	21	44 %

# Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

## Retraits

Le *Bulletin* du mois de décembre 2019 de l'ANSES fait part du retrait d'AMM de deux fongicides à base l'un et l'autre de tébuconazole et triadiménol et de deux herbicides à base respectivement de thifensulfuron et metsulfuron-méthyl, tous à usage professionnel. Sont aussi retirés un adjuvant professionnel à base de sulfate de magnésium et un engrais antimousse amateur à base de sulfate de fer(II).

Rappelons le retrait de vingt-neuf AMM et sept permis de commerce de produits à base de glyphosate.

## Autorisations récentes

De nouvelles autorisations sont accordées à sept fongicides professionnels : un à base de difénoconazole associé à l'azoxystrobine utilisable en cultures ornementales ; un à base d'azoxystrobine utilisable en grandes cultures, cultures légumières et plantes à parfum et aromatiques ; un à base d'oxathiapiproline destiné aux cultures légumières ; deux à base de fludioxonil en grandes cultures ; un à base de boscalide en grandes cultures et cultures légumières ; un avec des propriétés acaricides et insecticides, plus polyvalent, destiné à l'arboriculture, aux plantes à parfum et aromatiques, aux cultures légumières et ornementales, est à base d'huile essentielle d'orange.

Des AMM sont accordées à deux herbicides professionnels, l'un à base de diméthénamide-P associé au quinmérac et au métazachlore pour grandes cultures, et l'autre à base d'acide pélargonique pour zones non agricoles.

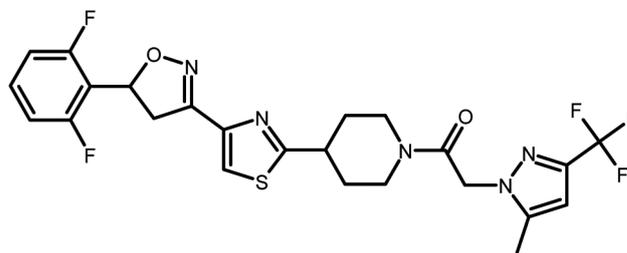
Sont aussi autorisés deux nouveaux acaricides professionnels à base respectivement d'hexythiazox associé au fenpyroximate (arboriculture et cultures légumières), et d'un mélange de terpènes aussi insecticide utilisable en arboriculture, pour plantes à parfum et aromatiques, et en cultures légumières et ornementales.

Enfin, un stimulant de défenses naturelles (COS-OGA ou ChitoOligoSaccharides et OligoGALacturonides) est autorisé en cultures légumières et viticulture.

Aucun nouveau produit n'est autorisé pour usages amateurs où sont attendues de nouvelles dispositions et de nouvelles exigences.

Des modifications d'AMM de produits professionnels sont publiées. Elles concernent un adjuvant pour fongicide et herbicide à base d'esters méthyliques d'acides gras (C16 et C18) pour modification des conditions d'emploi, un herbicide à base de diméthénamide-P associé au métazachlore pour extension d'usage majeur, deux fongicides respectivement à base de krésoxime-méthyle associé au boscalide et à base de penthiopyrade pour extension d'usage majeur, un fongicide à base de fludioxonil pour extension d'usage mineur et modification des conditions d'emploi, ainsi qu'un fongicide d'origine biologique (*Trichoderma atroviride* SC1) pour extension d'usage majeur.

Nous donnons la formule de l'**oxathiapiproline**\*. Ce fongicide systémique, actif contre le mildiou (vignes, pommes de terre), dont il inhibe le développement des parois cellulaires, a été découvert par Dupont Crop Protection (présenté en 2017) et est commercialisé sous forme racémique.



Structure de l'oxathiapiproline. N° CAS : 1003318-67-9 ; nom IUPAC : 1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-difluorophényl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-yl}-1-pipéridyl)-2-[5-méthyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]éthanone.

\* Pour en savoir plus : [www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/OXATHIPIPROLIN.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation2016/OXATHIPIPROLIN.pdf)

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) ([josette.fournier4@orange.fr](mailto:josette.fournier4@orange.fr)), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia ([jeanmarc.paris@free.fr](mailto:jeanmarc.paris@free.fr)).

RETROUVEZ  
la SF sur YouTube  
Témoignages de chimistes  
vous emmène à la découverte du monde de la chimie dans toute sa richesse et sa diversité.  
▶ Abonnez-vous !