

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

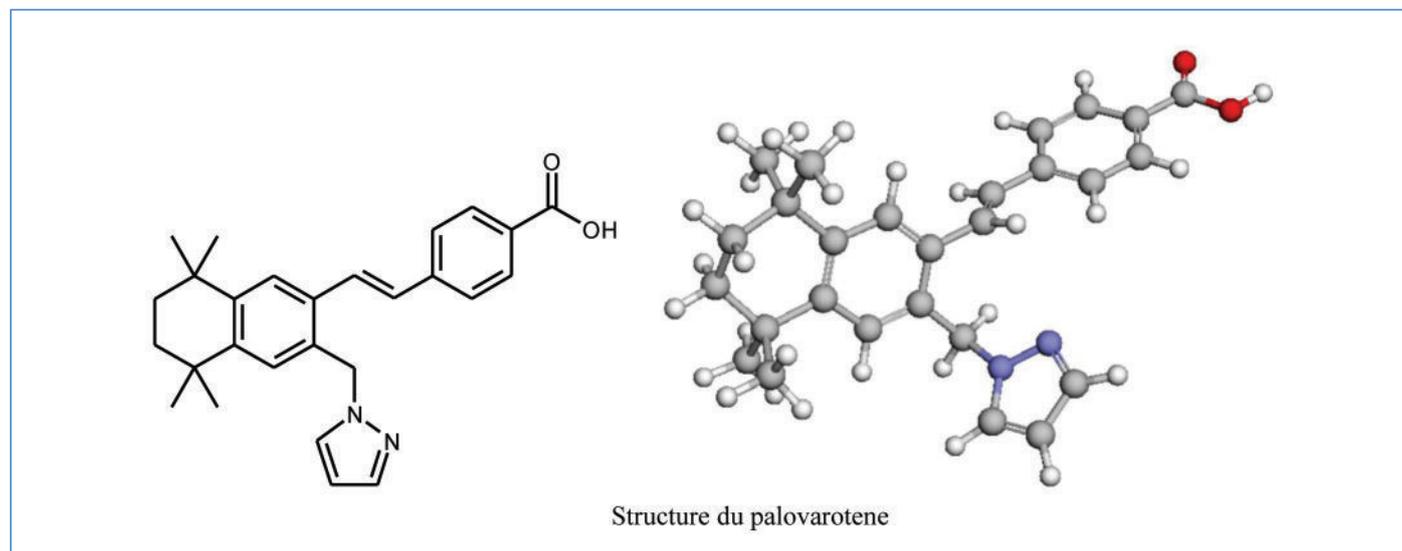
Bilan des approbations FDA en août 2023

Au cours de cette période, deux nouvelles molécules de synthèse et trois nouvelles molécules d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Avacincaptad pegol sodium	Iveric Bio	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
Palovarotene	Ipsen Inc.	Fibrodysplasie ossifiante progressive

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP, aussi appelée maladie de l'homme de pierre), se caractérise par une ossification progressive des muscles squelettiques et des tendons. C'est une maladie génétique rare qui est due à une mutation dans le gène ACVR1. Le **palovarotene** est la première molécule approuvée pour le traitement de la FOP. Il bloque la formation de nouveau matériel osseux par une action agoniste sur le récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ).



Nomenclature : 4-[(E)-2-{5,5,8,8-tetramethyl-3-[(1H-pyrazol-1-yl)methyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl}ethenyl]benzoic acid ; N° CAS : 410528-02-81.

*La représentation 3D provient du site Drugbank : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB05467

L'**avacincaptad pegol** est un aptamère (oligonucléotide ARN synthétique) couplé à une chaîne polyéthylène glycol. Il cible le facteur C5 du complément ; le complément est un groupe de protéines qui joue un rôle clé dans le système immunitaire inné, ce système est impliqué dans le développement de la DMLA. Il est administré par voie intra-vitréenne.

Séquence de l'aptamère (39 résidus) : CGCCGCGUCUCAGGCGCUGAGUCUGAGUUUACCGUCGT.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Talquetamab-tgvs	Anticorps monoclonal	Janssen Biotech	Myélome multiple
Elranatamab	Anticorps monoclonal	Pfizer Inc.	Myélome multiple
Pozelimab-bbfg	Anticorps monoclonal	Regeneron Pharmaceuticals	Syndrome de Chaple

Le **talquetamab** est un anticorps bispécifique dirigé contre deux cibles : le CD3, un antigène de surface des lymphocytes T, et un membre des récepteurs couplés à la protéine G (GPRC5D), un antigène associé à la tumeur. Les anticorps bispécifiques sont des anticorps construits de manière à ce que chacun de leurs deux bras puisse se lier à un antigène différent. Le talquetamab se lie aux deux cibles, attirant les cellules T à proximité des cellules tumorales, provoquant une réponse cytotoxique des lymphocytes T.

L'**elranatamab** est aussi un anticorps bispécifique dont les cibles sont le CD3 des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B. L'**elranatamab** est administré par voie sous-cutanée.

Le syndrome de Chaple (hyperactivation du complément, thrombose angiopathique, entéropathie exsudative, aussi appelée entéropathie avec perte de protéines) est une maladie génétique très rare récemment découverte, causée par des mutations délétères du gène CD55. Les patients souffrent souvent de manifestations chroniques qui peuvent entraîner des complications potentiellement mortelles. Le **pozelimab** en se liant à la protéine C5 est un inhibiteur du complément.

⁽¹⁾Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart *et al.*, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, p. D1074-D1082, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

Actualités des substances actives phytopharmaceutiques

Septembre-octobre 2023

Retraits et modifications d'autorisation

Suite au non-renouvellement de la dimoxystrobine, les AMM de produits concernés seront retirées au 31 janvier 2024. Aucune demande de renouvellement n'ayant été présentée pour le *Bacillus pumilus QST 2808* ni pour le penflufené, leur approbation européenne a expiré le 31 août pour le premier et expirera pour le second le 31 janvier 2024. Enfin, les AMM de six fongicides à base d'ipconazole sont retirés en France par décision du 7 juillet 2023.

Les AMM de produits à base de prosulfocarbe sont toutes modifiées par de nouvelles conditions d'emploi.

Deux insecticides, respectivement à base d'une souche d'*Adoxophyes orana granulovirus* pour l'un et de (Z)-13-octadécénal associé au (Z)-9-hexadécénal et au (Z)-11-hexadécénal pour l'autre, sont retirés du marché, ainsi que neuf attractifs phéromones agissant par confusion sexuelle respectivement à base de (E,E)-8,10-dodécadien-1-ol (deux produits), d'acétate de (E,Z)-3,8-tétradécadien-1-yle associé à l'acétate de (E,Z,Z)-3,8,11-décatétratrien-1-yle, d'acétate de (E,E)-8,10-dodécadien-1-ol, de (Z,Z)-3,13-octadécadiényle associé à l'acétate de (E,Z)-3,13-octadécadiényle, d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle seul ou associé à l'acétate de (Z)-9-dodécén-1-yle, d'acétate de (E,Z,Z)-3,8,11-tétradécatrien-1-yle associé à l'acétate de (E,Z)-3,8-tétradécadien-1-yle, d'acétate de (E/Z) 9-dodécényle.

Délivrance d'AMM

Il faut noter que de nombreuses discussions sont en cours, autour de l'examen de réapprobation sur la liste européenne du glyphosate après le 15 décembre 2023, et sur la réorientation des plans successifs Ecophyto démarrés en 2009. On est passé de 51 627 tonnes de substances actives vendues en 2009 auxquelles s'ajoutent 8 833 tonnes de substances utilisables en agriculture biologique, respectivement à 43 103 tonnes et 24 896 tonnes en 2021. Un rapport de mission interministérielle diffusé le 4 juillet peut donc conclure à la réduction effective des usages et des risques. Néanmoins, « aucune des actions menées jusqu'à présent dans le cadre du plan ne semble susceptible d'entraîner la massification de ces démarches de substitution aux produits phytosanitaires ». Outre la poursuite de cette réduction des usages, le nouveau plan Ecophyto 2030, préparé par le Comité d'orientation stratégique et de suivi, devrait anticiper les retraits en identifiant et finançant les besoins de recherche, de développement et d'accompagnement.

En France, depuis 2015, les demandes d'autorisations de mise sur le marché des produits phytosanitaires – environ deux mille dossiers par an – sont instruites par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Deux cents concernent de nouveaux produits ou le renouvellement d'autorisations parvenues à échéance, modifiées quant aux usages, au nom commercial, à l'emballage ou à la formulation. Un certain nombre sont des demandes de permis de commerce parallèle. La réglementation utilise le terme de produits phytopharmaceutiques ou agropharmaceutiques.

Les substances actives utilisées en agriculture doivent être approuvées selon une procédure commune aux États membres européens.

Ensuite, les produits commerciaux sont évalués au niveau européen collectivement, par zone géographique, par les États membres sous la coordination de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA). Depuis 2011, les États sont répartis en trois zones. La France appartient à la zone Sud, avec la Bulgarie, la Grèce, l'Espagne, l'Italie, Chypre, Malte, la Croatie et le Portugal. Le demandeur industriel peut déposer son dossier devant l'État membre de son choix et de sa zone, l'évaluation s'étend ensuite à tous les États de la zone qui peuvent la commenter. **Les décisions d'autorisation ou de rejet sont nationales.**

Les dossiers déposés en France sont évalués par l'ANSES sous forme d'expertises collectives, pluridisciplinaires et contradictoires, qui portent sur la validité scientifique des données, l'efficacité des produits, les risques pour l'homme (applicateur, travailleur, personne géographiquement proche du site traité, consommateur), les risques pour l'environnement (eaux de surface et souterraines, air, sol), pour la faune et pour la flore. Des recommandations pour l'usage du produit sont formulées dans le rapport d'évaluation. Les experts sont des chercheurs, ingénieurs, agronomes, chimistes, pharmaciens, vétérinaires, de l'Agence et d'autres États membres accompagnés de deux comités spécialisés (produits phytopharmaceutiques chimiques pour l'un, micro et macro-organismes utiles aux végétaux pour l'autre) composés de personnalités scientifiques extérieures à l'Agence. Les conclusions de l'évaluation, usage par usage demandé par l'industriel, sont publiques.

Les produits de biocontrôle – macro-organismes tels qu'insectes, acariens, nématodes, et micro-organismes tels que champignons, bactéries, virus, médiateurs chimiques tels que phéromones – font l'objet d'un dispositif spécifique d'évaluation moins contraignant dans le but de favoriser leur substitution aux produits de synthèse chimique dits conventionnels.

L'ANSES se prononce aussi sur les demandes de permis de commerce parallèle: un produit autorisé dans un État membre d'origine peut être mis sur le marché français sous réserve de l'octroi d'un permis de commerce parallèle s'il est établi que sa composition est identique à celle d'un produit déjà autorisé en France appelé produit de référence; la durée d'autorisation et les conditions d'usage sont les mêmes que celles du produit de référence.

L'évaluation et les AMM pour produits à usage vétérinaire sont délivrés par l'Agence nationale du médicament vétérinaire, au sein de l'ANSES.

Les fongicides utilisés en santé humaine contre les mycoses relèvent de l'Agence européenne du médicament, relayée en France par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les insecticides utilisés contre les vecteurs de maladies humaines à l'échelle de plusieurs pays sont évalués par l'Organisation mondiale de la santé.

De nouvelles AMM ont été délivrées à un herbicide et à quatre fongicides. L'herbicide est à base de flufénacet associé au diflufénican en suspension concentrée pour grandes cultures. Les fongicides sont respectivement, pour deux à base de difénoconazole en concentré émulsionnable pour toutes cultures agricoles, à base de prothioconazole associé au tébuconazole en concentré émulsionnable pour grandes cultures et cultures légumières, à base de méfentrifluconazole associé au boscalide en suspension concentrée pour grandes cultures.

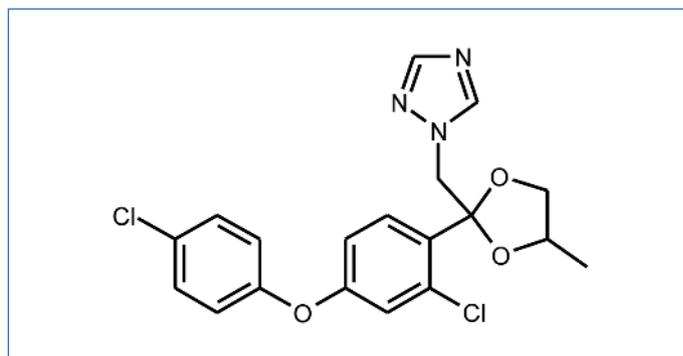
Modifications d'AMM (renouvellements, modifications d'usages)

Un fongicide à base de benzovindiflupyr est renouvelé avec extension d'usage, un autre à base de difénoconazole avec modifications des conditions d'emploi, un troisième à base de fluxapyroxade associé au méfentrifluconazole est renouvelé avec extension d'usage majeur. Un herbicide à base de flaza-sulfuron est renouvelé après examen et réapprobation de la

substance active. Un insecticide à base d'une souche de *Metarhizium anisopliae* est renouvelé avec retrait d'usage. Un insecticide à base de phosphore d'aluminium est renouvelé avec extension d'usage majeur.

Le **difénoconazole** est un fongicide de la famille des triazoles, systémique, inhibiteur de la biosynthèse des stérols. Absorbé par les feuilles, il est utilisé en traitement foliaire et traitement de semences. Il est très persistant dans l'eau et les sols, et induit des résistances. Les isomères cis et trans sont dans les rapports de 0,7 à 1,5.

Il a été introduit en France par Ciba-Geigy en 1989.



Le difénoconazole (CAS n° 119446-68-3).

Nom IUPAC : Cis, trans-3-chloro-4-[4-méthyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phényl 4-chlorophényl éther.

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), 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).

Site de ressources en Chimie pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>