

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (France et communauté européenne)

Yves Frances

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Marseille, Service Médecine Interne
chemin des Bourrely 13915 Marseille Cedex 20 - France

Partie clinique

L'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) d'un médicament obéit à une procédure rigoureuse qui nécessite, de la part de la Société Pharmaceutique qui la demande, de soumettre à la Commission de l'A.M.M. un dossier dont le plan est parfaitement défini, selon le "Format Européen" (cf. Annexes A et B).

Après analyse de ce dossier, la Commission peut déterminer :

- la qualité pharmaceutique du médicament proposé ;
- le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ce médicament dans les indications envisagées, c'est à dire son efficacité et sa sécurité d'emploi. Cela implique une comparaison avec les autres médicaments utilisables dans les mêmes indications.

L'**efficacité** est appréciée, indication par indication, et selon les groupes de sujets (patients usuels, patients à risque majoré par des conditions physiologiques tels que les sujets âgés ou les enfants, ou par des conditions pathologiques comme l'insuffisance rénale ou hépatique).

Les thérapeutiques favorables doivent être clairement définies : posologie optimale induisant le meilleur rapport bénéfice/risque, circonstances optimales de prescription (répartition des doses, voie d'administration). Le choix de la posologie et des modalités thérapeutiques est le plus souvent tiré des données de la pharmacologie humaine et des essais cliniques. L'efficacité doit être appréciée sur des critères cliniques ayant une signification médicale et reconnus par la Communauté Scientifique.

Les résultats de ces essais cliniques seront interprétés en fonction de la qualité méthodologique et du respect des bonnes pratiques cliniques.

La sécurité d'utilisation est appréciée sur l'analyse des études de toxicologie animale au niveau des organes cibles sur lesquels ce

médicament agit, de mutagenèse, de cancérogenèse et de toxicologie des fonctions de reproduction.

Les effets indésirables observés doivent être interprétés en fonction de leur gravité et de leur fréquence de survenue dans les différents groupes de patients, et cela comparativement aux médicaments de référence disponibles.

L'**essai clinique** est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme qu'il s'agisse de malades volontaires ou sains, afin d'en apprécier l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Généralement, les essais cliniques sont divisés en 4 phases. Il est difficile de délimiter ces phases avec précision et il existe des avis divergents quant aux modalités et à la méthodologie de ces 4 phases.

Ces différentes phases peuvent être définies comme suit :

• Phase I

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires sains. L'objectif est de procéder à une évaluation initiale de la sécurité d'emploi et d'établir un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du principe actif chez l'homme.

• Phase II

Essais thérapeutiques pilotes. L'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrants d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués chez un nombre limité de personnes et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif (par exemple : contre placebo). Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et, si possible, de faire apparaître



raître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients.

- Phase III

Essais chez des groupes de patients plus importants et, si possible, diversifiés, afin de déterminer le rapport sécurité d'emploi/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif. Il faut étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques spécifiques du médicament (par exemple, interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, facteurs conduisant à des résultats différents tels que l'âge, etc.). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, versus un ou plusieurs produits de référence. Cependant d'autres types d'essai sont acceptables notamment pour les études de sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

- Phase IV

Essais réalisés après la mise sur le marché d'un médicament. Il faut toutefois signaler que certaines divergences demeurent concernant la définition de cette phase. Les essais de phase IV sont réalisés sur la base des informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit dans l'autorisation de mise sur le marché. Ils ont, par exemple, un objectif de pharmacovigilance ou d'évaluation de l'intérêt thérapeutique ou de stratégies thérapeutiques. Tout en tenant compte des circonstances, les études de la phase IV doivent être réalisées de façon équivalente aux essais cliniques effectués avant la mise sur le marché, tels que décrits ci-dessus (comprenant au minimum un protocole). Des essais cliniques effectués après la mise sur le marché en vue d'étudier de nouvelles indications, de nouveaux modes d'administration ou de nouvelles associations sont à considérer comme des essais pour un nouveau médicament.

L'essai clinique repose essentiellement sur un protocole d'essai judicieusement étudié, bien structuré et complet. Il doit contenir au minimum les informations figurant dans les annexes C1 et C2.

Annexe A

Format standard pour les demandes déposées dans la CEE

(procédures nationales et communautaires)

Selon l'Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain dans les États Membres de la Communauté Européenne préparé par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, Bruxelles, 1989

Plan général

Partie I : Résumé du dossier

- I A Renseignements administratifs
- I B Résumé des caractéristiques du produit
- I C Rapports d'experts sur la documentation chimique, pharmaceutique, biologique, toxicologique pharmacologique, et clinique

Partie II : Documentation chimique, pharmaceutique et biologique

- II A Composition
- II B Mode de présentation
- II C Contrôle des matières premières
- II D Contrôle des produits intermédiaires
- II E Contrôle du produit fini
- II F Stabilité
- II Q Autres informations

Partie III : Documentation toxicologique et pharmacologique

- III A Toxicité par administration unique
- III B Toxicité par administration répétée
- III C Études de reproduction
- III D Pouvoir mutagène
- III E Pouvoirs carcinogène/oncogène
- III F Pharmacodynamique
- III G Pharmacocinétique
- III H Tolérance locale
- III Q Autres informations

Partie IV : Documentation clinique

- IV A Pharmacologie clinique
- IV B Expérience clinique
- IV C Autres informations

Partie V : Informations spécifiques

- V A Présentation
- V B Échantillons
- V C Autorisation(s) de fabrication
- V D Autorisation(s) de mise sur le marché



Annexe B

Partie IV : Documentation clinique

Partie IV A : Pharmacologie clinique

- Pharmacodynamie (Résumé, description détaillée de l'essai, résultats comprenant les caractéristiques de la population étudiée, l'efficacité, la tolérance clinique et biologique, conclusion, bibliographie)
- Pharmacocinétique chez les volontaires sains, les patients, les groupes particuliers de patients

Partie IV B : Expérience clinique

- *Études cliniques* : dans chaque étude doit apparaître un résumé, une description détaillée du protocole et des méthodes d'analyse, des résultats finaux (caractéristiques de la population étudiée, résultats en terme d'efficacité, résultat clinique et biologique concernant la sécurité, évaluation statistique des résultats, données tabulées sur les patients), une discussion éventuelle et une conclusion.
- Expérience après mise sur le marché (Pharmacovigilance et rapports sur les effets et évènements indésirables)
- Expérience publiée et non publiée

Partie IV C : Autres informations

Annexe C 1

1. Informations générales

- titre du projet ;
- nom de l'investigateur (des investigateurs) cliniquement responsable(s) de l'essai et nom des autres intervenants éventuels, ainsi que leurs compétences professionnelles ("médecin", "biochimiste", "infirmière", statisticien", etc.) ;
- nom du promoteur, le cas échéant ;
- établissement hospitalier/service/équipe médicale qui se chargera de la réalisation de l'essai (affiliations, adresses).

2. Justification et objectifs

- objectif de l'essai ;
- raison de sa réalisation ;
- état de la question et de son contexte, avec référence à la littérature pertinente.

3. Ethique

- considérations éthiques générales relatives à l'essai ;
- description de la façon dont les personnes participantes seront informées et dont leur consentement sera obtenu ;
- raisons éventuelles de ne pas demander le consentement éclairé.

4. Calendrier général

- description du calendrier de l'essai, c'est-à-dire : durée prévue, dates de début et de fin ;
- justification du calendrier, notamment en tenant compte des résultats des études de sécurité des principes actifs ou des médicaments, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue du traitement.

5. Conception générale

- description du type d'essai (essai contrôlé, essai pilote, par exemple) et de la phase à laquelle il est rattaché ;
- description de la méthode de tirage au sort, y compris les procédures et les dispositions pratiques ;
- description de la conception de l'essai (par exemple, groupes parallèles, protocole croisé) et de la technique d'insu choisie (double insu, simple insu) ;
- description d'autres mesures mises en œuvre pour minimiser les biais.

6. Sélection des participants

- description des personnes participantes (patients, volontaires sains), y compris âge, sexe, appartenance ethnique, facteurs pronostiques, etc. ;
- description précise des critères de pré-inclusion ;
- critères exhaustifs d'inclusion, d'exclusion et de sortie d'essai.

7. Traitement

- description précise du ou des médicaments utilisés (formes commerciales et non "forme galénique réservée aux essais") et justification de la posologie ;
- description du traitement administré au(x) groupe(s) témoin(s) ou pendant la ou les périodes de contrôle (placebo, autres médicaments etc.) ;
- voie d'administration, doses, posologie, durée d'administration du médicament étudié contenant le principe actif et (ou) des médicaments de référence ;
- règles d'utilisation des traitements associés ;
- mesures mises en œuvre pour assurer la sécurité dans le stockage et la dispensation des médicaments ;
- mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des prescriptions (vérification de l'observance du traitement).

8. Evaluation de l'efficacité

- définition des critères d'évaluation ;
- description des méthodes de mesure et d'enregistrement des effets ;
- dates et durées d'enregistrement de ces effets ;
- description des analyses et (ou) des tests particuliers à effectuer (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques, etc.)

Annexe C2**9. Evènements indésirables**

- méthodes d'enregistrement des évènements indésirables ;
- dispositions à prendre en cas de complications ;
- informations sur le lieu où est conservé le code d'insu et sur la façon de lever l'anonymat en cas d'urgence ;
- modalités de notification des évènements indésirables, en précisant qui est responsable et qui est destinataire de la notification, et les délais de notification.

10. Considérations pratiques

- plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficaces que possible de l'essai ;
- précisions et instructions concernant les écarts prévisibles par rapport au protocole ;
- répartition et coordination des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche ;
- instructions données au personnel, y compris la description de l'essai ;
- adresses, numéros de téléphone etc., permettant aux membres du personnel de prendre contact à tout moment avec l'équipe de recherche ;
- s'il y a lieu, considérations en matière de confidentialité.

11. Traitement des résultats

- procédure de recueil, de gestion et de traitement des résultats concernant les effets du ou des médicaments expérimentés et les évènements indésirables ;
- procédures pour la tenue de fichiers et des dossiers de chaque participant à l'essai ; les informations doivent permettre une identification aisée de chaque patient ou volontaire sain une copie du cahier d'observation doit être jointe.

12. Evaluation

- description précise de la méthode d'évaluation des résultats ;
- méthodes d'enregistrement et de calcul des effets des médicaments ;
- description de la façon dont il faut prendre en compte et analyser les exclusions et sorties d'essais ;
- contrôle de qualité des méthodes et des procédures d'évaluation.



13. Statistiques

- description détaillée des méthodes statistiques utilisées ;
- nombre de patients prévus pour l'essai. Motif du choix de la taille de l'échantillon, y compris appréciation ou calcul de la valeur statistique de l'essai et sa justification clinique ;
- description de l'équipe chargée de l'analyse statistique ;
- niveau de signification choisi ;
- règles à suivre en cas d'arrêt de l'essai.

14. Financement, rapport, consultations, autorisations ou notifications, assurance, etc.

Il est souvent souhaitable d'indiquer dans le protocole la façon dont seront traitées diverses questions qui peuvent influencer directement ou indirectement l'exécution et les résultats de l'essai.

Les éléments essentiels à cet égard figurent aux points 8 à 10 : ils concernent entre autres le financement de l'essai, les questions d'assurance et de responsabilité civile et l'étiquetage.

15. Résumé, suppléments

Le protocole devra comporter un résumé général et des suppléments appropriés (par exemple, informations données aux patients, instructions pour l'équipe de recherche, description de procédures particulières).

16. Références bibliographiques

La liste des références bibliographiques pertinentes citées dans le protocole devra être jointe.