

## II

(Actes dont la publication n'est pas une condition de leur applicabilité)

## COMMISSION

## DIRECTIVE DE LA COMMISSION

du 19 juillet 1991

modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments

(91/507/CEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments <sup>(1)</sup>, modifiée en dernier lieu par la directive 89/341/CEE <sup>(2)</sup>,

vu la directive 89/342/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments immunologiques consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes <sup>(3)</sup>, et notamment son article 5,

vu la directive 89/343/CEE du Conseil, du 3 mai 1989, élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques <sup>(4)</sup>, et notamment son article 7,

vu la directive 89/381/CEE du Conseil, du 14 juin 1989, élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments

dérivés du sang ou du plasma humains <sup>(5)</sup>, et notamment son article 6,

considérant que, à la suite de l'adoption des directives 89/342/CEE, 89/343/CEE et 89/381/CEE, il est nécessaire de modifier l'annexe de la directive 75/318/CEE en prévoyant des dispositions spéciales pour l'essai des médicaments immunologiques, des médicaments radiopharmaceutiques et des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ;

considérant qu'il est en outre nécessaire d'adapter au progrès technique les dispositions existantes de l'annexe de la directive 75/318/CEE, notamment eu égard à la nature particulière des médicaments issus des procédés mentionnés à la liste A et au premier tiret de la liste B de l'annexe de la directive 87/22/CEE du Conseil <sup>(6)</sup> ;

considérant que les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, institué par l'article 2 *ter* de la directive 75/318/CEE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

*Article premier*

Le texte de l'annexe de la directive 75/318/CEE est remplacé par le texte de l'annexe de la présente directive.

<sup>(1)</sup> JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 11.

<sup>(3)</sup> JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 14.

<sup>(4)</sup> JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 16.

<sup>(5)</sup> JO n° L 181 du 28. 6. 1989, p. 44.

<sup>(6)</sup> JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 38.

*Article 2*

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive, à l'exception du paragraphe A point 3.3 de la deuxième partie de l'annexe, au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 1992; ils mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer au paragraphe A point 3.3 de la deuxième partie de l'annexe au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 1995. Ils en informent immédiatement la Commission.

2. Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive

ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

*Article 3*

La présente directive est adressée aux États membres.

Fait à Bruxelles, le 19 juillet 1991.

*Par la Commission*

Martin BANGEMANN

*Vice-président*

## ANNEXE

## INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE du Conseil <sup>(1)</sup> sont présentés en quatre parties, conformément aux prescriptions de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume II : *Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain dans les États membres de la Communauté européenne*.

Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent compte des notes explicatives communautaires relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments publiées par la Commission dans : *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume III et ses suppléments : *Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain*.

Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacotoxicologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament. En outre, afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier, toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original et tous les rapports de pharmacovigilance sont transmis aux autorités compétentes.

La présente annexe contient des paragraphes à caractère général dont les dispositions s'appliquent à toutes les catégories de médicaments auxquels s'ajoutent des paragraphes définissant les dispositions spéciales supplémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les dispositions spéciales supplémentaires relatives aux médicaments biologiques s'appliquent également aux médicaments obtenus à l'aide des procédés mentionnés à la liste A et au premier tiret de la liste B de l'annexe de la directive 87/22/CEE.

Les États membres veillent à ce que les essais sur les animaux soient exécutés en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

<sup>(2)</sup> JO n° L 358 du 18. 12. 1986, p. 1.

## PREMIÈRE PARTIE

## RÉSUMÉ DU DOSSIER

## A. Renseignements d'ordre administratif

Le médicament faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et le nom du ou des principes actifs ainsi que par la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants du ou des principes actifs), et le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur.

Le demandeur indique le nombre de volumes de documentation présentés à l'appui de sa demande et, le cas échéant, les échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif copie de l'autorisation de fabriquer définie à l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil (<sup>1</sup>), ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, copie de tous les résumés des caractéristiques du produit selon l'article 4 *bis* de la directive 65/65/CEE tels qu'approuvés par les États membres et la liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée.

## B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit conformément à l'article 4 *bis* de la directive 65/65/CEE.

En outre, le demandeur fournit des échantillons ou des maquettes de l'emballage, des étiquettes et des notices pour le médicament en question.

## C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 2 de la directive 75/319/CEE, des rapports d'experts doivent être présentés respectivement sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique, la documentation pharmacotoxicologique et la documentation clinique.

Le rapport d'expert doit consister en une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais faits sur l'animal et sur l'homme et doit mettre en évidence toutes les données pertinentes pour cette évaluation. Il doit être rédigé de manière telle que le lecteur comprenne clairement les propriétés, la qualité, les méthodes de contrôle et les spécifications proposées, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du produit.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert ; y sont joints, chaque fois que possible, des tableaux ou des graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises à l'information contenue dans la documentation de base.

Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert ; il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont déclarés.

(<sup>1</sup>) JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.

## DEUXIÈME PARTIE

## ESSAIS CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées ; les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la *Pharmacopée européenne* ou la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

## A. Composition qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. *Composition qualitative*

1.1. Par « composition qualitative » de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs,
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsionnants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

1.2. Dans une trousse radiopharmaceutique, dont le marquage radioactif se fait après livraison par le fabricant, le principe actif s'entend comme la partie de la formulation qui est destinée/à porter ou à être liée avec le radionucléide. Des renseignements relatifs à l'origine du radionucléide sont donnés. De plus, tout composant indispensable au marquage est décrit.

Pour un générateur, les radionucléides père et fils sont à considérer comme des principes actifs.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE :

- pour les produits figurant à la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée,
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte ; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur est affecté dans la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration<sup>(1)</sup>.

(1) JO n° L 11 du 14. 1. 1978, p. 18.

### 3. *Composition quantitative*

- 3.1. Pour donner la « composition quantitative » de tous les principes actifs du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
  - pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à un millilitre ou un gramme de préparation,
  - pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.
- 3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.
- 3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans un des États de la Communauté européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les États membres sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.
- 3.4. Pour les produits allergènes, la composition quantitative est exprimée en unités d'activité biologique, sauf pour les produits allergènes bien définis dont la concentration peut être exprimée en masse par unité de volume.
- 3.5. L'obligation d'exprimer le contenu en principe(s) actif(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3 ci-dessus, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée et si nécessaire à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

### 4. *Développement galénique*

- 4.1. Le choix de la composition, des constituants et du récipient, de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.
- 4.2. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les puretés chimique et radiochimique ainsi que leur relation avec la biodistribution doivent être fournies.

## B. **Description du mode de préparation**

1. La description du mode de préparation, jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 4 de la directive 65/65/CEE, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite ; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication ; tout surdosage doit être indiqué et justifié,

- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini,
  - des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
  - pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.
2. Pour les trousse radiopharmaceutiques, la description du mode de préparation comprendra à la fois les renseignements complets de la fabrication de la trousse et l'indication des opérations à effectuer pour préparer extemporanément le médicament radioactif.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires impliquées seront explicitées.

### C. Contrôle des matières premières

1. Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières » tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un État membre  
ou
- d'un principe actif décrit dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un État membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées visées et pour lesquels les monographies ne permettent donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le producteur doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le producteur doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

#### 1.1. *Matières premières inscrites dans les pharmacopées*

Les monographies de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, chaque État membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des États membres est suffisante pour l'application de l'article 4 deuxième alinéa point 7 de la directive 65/65/CEE. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée de l'un des États membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne*, ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée ; dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyse contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

### 1.2. *Matières premières non inscrites dans une pharmacopée*

Les composants ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

- a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;
- b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la *Pharmacopée européenne* est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu ; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;
- c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine ;
- d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques ;
- e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale, animale ou humaine, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage ;
- f) lorsque des matériaux d'origine animale ou humaine sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites ;
- g) pour les radionucléides, la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués ;
- h) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

### 1.3. *Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité*

Les informations ci-après, concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau<sup>(1)</sup>.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

(<sup>1</sup>) Les autorités compétentes peuvent demander également les valeurs pK/pH si elles estiment ces informations indispensables.



2. Les dispositions du présent point s'appliquent aux médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Pour l'application du présent point, il faut entendre par « matières premières » toute substance utilisée dans la fabrication du médicament ; cela comprend tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1, ainsi que les matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine animale ou végétale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, et aux constructions cellulaires issues de la biotechnologie. L'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

- 2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

- 2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

Si la présence d'agents incidents potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation ; cela doit être validé.

- 2.3. Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies ; pour les sérums, des mélanges définis de matière première sont utilisés.

Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être mises en évidence sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée ; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation doivent également être démontrées au niveau de la production.

- 2.4. Pour les produits allergènes, les spécifications et les méthodes de contrôle des matières de départ sont décrites de la façon la plus détaillée possible. La description comprend les renseignements sur la collecte, le prétraitement et la conservation.

- 2.5. Pour les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et la conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés.

Des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation.

#### D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le produit est essentiellement défini par son procédé de préparation.

2. Pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices pour tous les contrôles en cours de fabrication qui ne sont pas spécifiés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un État membre.

Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'efficacité du procédé d'inactivation ou de détoxification est vérifiée au cours de chaque cycle de production, à moins que cette vérification implique un essai pour lequel la disponibilité d'animaux sensibles est restreinte. Dans ce cas, l'essai est réalisé jusqu'à ce que la constance de la production et la corrélation avec des procédés appropriés de contrôle en cours de fabrication aient été établies; cet essai peut être ensuite compensé par des procédés de contrôle appropriés en cours de fabrication.

3. les produits allergènes modifiés ou adsorbés sont caractérisés qualitativement et quantitativement à un stade intermédiaire, mais le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

#### E. Contrôles du produit fini

1. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les dispositions des monographies de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, de la pharmacopée d'un État membre, sur les formes pharmaceutiques, les immunosérums, les vaccins et les préparations radiopharmaceutiques sont applicables aux produits qui y sont définis. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut, dans la pharmacopée d'un État membre, les procédures et critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices.

Si des procédures d'analyse et des limites autres que celles mentionnées dans les monographies de la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut, dans la pharmacopée nationale d'un État membre, sont mises en œuvre, il faut démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de qualité de cette pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée, s'il était testé conformément à ces monographies.

##### 1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la *Pharmacopée européenne* ou à la pharmacopée nationale des États membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si les autorités compétentes de l'État membre concerné l'estiment nécessaire.

##### 1.2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser + 5 % dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principe actif dans le produit fini, valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication ; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique *in vivo* ou *in vitro* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

### 1.3. *Identification et dosage des constituants de l'excipient*

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée à la directive 78/25/CEE.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques ; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

### 1.4. *Essais d'innocuité*

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

2. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un État membre, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices.
3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, la pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne peuvent pas excéder  $\pm 10\%$ .

Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais sur les radionucléides parent et descendant sont exigés. Pour les éluats des générateurs, les résultats d'essais sur les radionucléides parents et sur les autres composants du générateur sont fournis.

Pour les trousseaux, les spécifications du produit fini comprennent des essais de performance des produits après radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléique du composé radiomarqué sont inclus. Tout matériel essentiel pour le radiomarquage est identifié et testé.

**F. Essais de stabilité**

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 6 et 7 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de validité.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation et les procédures d'analyse.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

2. Lorsqu'il n'est pas possible pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, de réaliser l'essai de stabilité sur le produit fini, des essais indicatifs de la stabilité peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication. En outre, il faut évaluer la stabilité du produit fini à l'aide d'autres essais.
3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'information sur la stabilité doit être fournie pour les générateurs, les trousseaux et les produits radiomarqués. La stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée.

## TROISIÈME PARTIE

## ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

## I. Introduction

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions ci-dessous.

Les États membres veillent à ce que les essais de sécurité soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE<sup>(1)</sup> et 88/320/CEE du Conseil<sup>(2)</sup>.

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

- a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique ;
- b) ses propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique.

2. Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions et de l'absorption éventuelle à travers d'autres surfaces. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations répétées par voie générale, les essais de toxicité fœtale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité fœtale. Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être réalisés avec un soin particulier et comporter des contrôles histologiques ; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe II E de la présente partie.

3. Pour les médicaments biologiques tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit ; c'est la raison pour laquelle le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants :

- les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence,
- l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryo/fœtale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que le(s) principe(s) actif(s) sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

4. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, cela est une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques ; en thérapeutique, c'est la propriété recherchée. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée.

5. Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

(1) JO n° L 15 du 17. 1. 1987, p. 29.

(2) JO n° L 145 du 11. 6. 1988, p. 35.

6. Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours du stockage, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

## II. Réalisation des essais

### A. Toxicité

#### 1. Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude.

Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.

#### 2. Toxicité par administration répétée (toxicité « subaiguë » et toxicité « chronique »)

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves: l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes — par excès ou par défaut — de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

**B. Examen de la fonction reproductrice**

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice devra être contrôlée de manière adéquate.

**C. Toxicité embryofœtale et toxicité périnatale**

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

En règle générale, des essais de toxicité embryofœtale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui chez l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

**D. Pouvoir mutagène**

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

**E. Pouvoir cancérigène**

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancérigènes, sont habituellement exigées :

- a) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérigènes ou cocancérigènes ;
- b) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes ;
- c) pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérigénèse.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période substantielle de la vie.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

**F. Pharmacodynamie**

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

**G. Pharmacocinétique**

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution, la biotransformation et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

**H. Tolérance locale**

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (principes actifs et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physico-chimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.



## QUATRIÈME PARTIE

## DOCUMENTATION CLINIQUE

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont donnés conformément aux prescriptions suivantes.

On entend par essai clinique tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires, malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

**A. Exigences générales**

Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

Les essais cliniques doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la troisième partie de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, le demandeur doit lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé ; sur demande, les rapports pharmacologique et toxicologique complets doivent être fournis. Pour les matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

**B. Conduite des essais****1. Bonnes pratiques cliniques**

- 1.1. Toutes les phases des essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, doivent être planifiées et mises en œuvre et faire l'objet de rapports conformément aux bonnes pratiques cliniques.
- 1.2. Tous les essais cliniques sont réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki. En principe, le consentement éclairé doit être donné librement par chaque sujet participant à un essai clinique et consigné.

Le protocole d'essai (y compris sa conception du point de vue statistique), les techniques mises en œuvre et la documentation sont soumises par le promoteur et/ou l'investigateur pour avis au comité d'éthique approprié. Les essais ne peuvent commencer avant que ce comité n'ait émis son avis par écrit.

- 1.3. Dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de formaliser *a priori* et par écrit l'organisation, la conduite, le recueil des données, les documents et les procédures de vérification.
- 1.4. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser des radionucléides à des fins médicales.

**2. Archivage**

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament prend les mesures nécessaires à l'archivage de la documentation.

- a) L'investigateur conserve une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'interruption de l'essai ;

- b) Les dossiers des malades et les autres données de base sont conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation le permettent ;
- c) Le promoteur ou autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cela comprendra :
  - le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et le placebo,
  - les procédures opératoires standard,
  - tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre,
  - la brochure de l'investigateur,
  - le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,
  - le rapport final,
  - le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s) ;
- d) Le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant cinq ans après que le médicament ne soit plus autorisé.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

### C. Présentation des résultats

1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif :
  - le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié,
  - le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s),
  - la liste des investigateurs ; chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres, activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé ; il présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,
  - le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou à défaut, par l'investigateur principal.
2. Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Cependant, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.
3. Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai, en indiquant :
  - a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe ;
  - b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs ;
  - c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
  - d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :
    - n'a été soumis à aucune thérapeutique,
    - a reçu un placebo,
    - a reçu un médicament à effet connu,
    - a reçu un traitement autre que médicamenteux ;
  - e) la fréquence des effets secondaires constatés ;
  - f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;
  - g) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats en fonction de ces paramètres ;
  - h) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

4. L'investigateur doit, dans ses conclusions de l'essai, se prononcer sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'efficacité du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal doit, dans ses conclusions, se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.
5. En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :
  - a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;
  - b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;
  - c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais ;
  - d) les décès qui ont lieu pendant l'essai ou la période de suivi.
6. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à l'innocuité et à l'efficacité.
7. Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées et sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

#### D. Pharmacologie clinique

##### 1. Pharmacodynamique

L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée, y compris :

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,
- la justification de la posologie et des conditions d'administration,
- le mode d'action, si possible.

Les actions pharmacodynamiques non corrélées à l'efficacité doivent être décrites.

La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

##### 2. Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

- absorption (vitesse et intensité),
- distribution,
- métabolisme,
- excrétion.

Il faut décrire les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, notamment pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

##### 3. Interactions

Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

S'il existe des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques entre la substance et d'autres médicaments ou des substances comme l'alcool, la caféine, le tabac ou la nicotine, susceptibles d'être pris simultanément, ou si de telles interactions sont vraisemblables, elles doivent être décrites et discutées, en particulier sous l'angle de la pertinence clinique et de la relation avec l'énoncé concernant les interactions médicamenteuses dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 4 bis point 5.6 de la directive 65/65/CEE.

#### E. Biodisponibilité/bioéquivalence

L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, par exemple lorsque la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec des propriétés pharmacodynamiques, par exemple une absorption variable.

En outre, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 4 deuxième alinéa point 8 i), ii) et iii) de la directive 65/65/CEE.

#### F. Efficacité et sécurité cliniques

1. D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés et, si possible, randomisés ; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe contrôle peut varier selon les cas ; ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

Dans la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, il faut prendre des mesures pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double insu.

2. Le protocole de l'essai doit comporter la description détaillée des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participant à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, notamment les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.
3. Des déclarations cliniques sur l'efficacité et sur l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées scientifiquement, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.
4. La valeur des renseignements concernant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs investigateurs compétents et indépendants.
5. Pour les vaccins et sérums, l'état immunologique et l'âge de la population participant à l'essai et l'épidémiologie locale sont d'une importance capitale ; ils doivent être suivis durant l'essai et décrits en détail.

Pour les vaccins vivants atténués, les essais cliniques doivent être planifiés de manière à mettre en évidence une transmission potentielle de l'agent immunisant de personnes vaccinées à des personnes non vaccinées. Si la transmission est possible, la stabilité génotypique et phénotypique de l'agent immunisant doit être étudiée.

Pour les vaccins et les produits allergènes, le suivi comprend des essais immunologiques appropriés, le cas échéant, des titrages d'anticorps.

6. La pertinence des différents essais pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doivent être discutées dans le rapport d'expert.
7. Les événements indésirables, y compris les mesures de biologie clinique anormales, doivent être présentés séparément pour chaque sujet et seront discutés, notamment :
  - de manière globale
  - et
  - en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité des effets.
8. Une évaluation critique de la sécurité relative, compte tenu des effets indésirables, doit être effectuée à propos :
  - de l'affection traitée,
  - des autres démarches thérapeutiques,
  - des caractéristiques particulières des sous-groupes de patients,
  - des données précliniques de toxicologie et de pharmacologie.
9. Des recommandations doivent être faites quant aux conditions d'utilisation, dans le but de diminuer l'incidence des effets indésirables.

#### G. Documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que :

- les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets
- ou

- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets  
ou
- des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes :

- a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice-risque ;
- b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée ;
- c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

#### H. Expérience après mise sur le marché

1. Si le médicament est déjà autorisé dans d'autres pays, les informations sur les effets indésirables du médicament en question et de médicaments contenant le ou les mêmes principes actifs doivent être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays. Des informations provenant d'études à l'échelle mondiale relatives à l'innocuité du médicament sont également fournies.

Dans ce contexte, un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux doses utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

2. Dans le cas de vaccins déjà autorisés dans d'autres pays, des informations sur le suivi de sujets vaccinés sont fournies lorsque celles-ci sont disponibles, afin que soit évaluée l'incidence de l'affection en question, en comparaison avec un groupe de personnes non vaccinées.
  3. Pour les produits allergènes, la réaction en période d'exposition accrue à l'antigène doit être décrite.
-