

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



106 025838 8

ANNEE 1996

THESE N° 220

DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS :  
HARMONISATION INTERNATIONALE  
DES EXIGENCES REGLEMENTAIRES



THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 1996*

par

**Isabelle COUSSY**

*née le 25 juin 1968 à Limoges (Haute - Vienne)*

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme D. CHULIA, Professeur

Président

Mme M.F.DREYFUSS, Maître de Conférences

Juge

M. G. LUKOWICZ, Directeur du Développement, J.P. Martin

Juge

# **UNIVERSITE DE LIMOGES**

## **FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

<b>BENEYTOUT Jean-Louis</b>	<b>BIOCHIMIE</b>
<b>BERNARD Michel</b>	<b>PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE</b>
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE</b>
<b>BROSSARD Claude</b>	<b>PHARMACOTECHNIE</b>
<b>BUXERAUD Jacques</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE</b>
<b>CARDOT Philippe</b>	<b>CHIMIE ANALYTIQUE</b>
<b>CHULIA Albert</b>	<b>PHARMACOGNOSIE</b>
<b>CHULIA Dominique</b>	<b>PHARMACOTECHNIE</b>
<b>DELAGE Christiane</b>	<b>CHIMIE GENERALE ET MINERALE</b>
<b>GHESTEM Axel</b>	<b>BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE</b>
<b>HABRIOUX Gérard</b>	<b>BIOCHIMIE FONDAMENTALE</b>
<b>LACHATRE Gérard</b>	<b>TOXICOLOGIE</b>
<b>MOESCH Christian</b>	<b>HYGIENE</b>
<b>LOUDART Nicole</b>	<b>PHARMACODYNAMIE</b>
<b>RABY Claude</b>	<b>PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE</b>

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

A Madame le Professeur CHULIA

Professeur de Pharmacotechnie à la Faculté de Pharmacie de Limoges,

Madame le Professeur, vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour les conseils que vous nous avez prodigués.

A Madame DREYFUSS

Maître de Conférences de Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie de Limoges,

Madame, vous nous faites le plaisir d'être membre de ce jury. Nous vous remercions pour le soutien que vous nous avez apporté.

A Monsieur LUKOWICZ

Directeur du Développement des Laboratoires JP MARTIN,

Monsieur, vous nous faites l'amitié de siéger à ce jury. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée.

A Colette,

A ma famille.

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## CHAPITRE I - LE PROCESSUS D'HARMONISATION INTERNATIONALE : I.C.H.

- I.1. Les partenaires
- I.2. Le Comité Directeur (Steering Committee)
- I.3. Les groupes d'experts (Experts Work groups)
- I.4. L'administration d'I.C.H.
- I.5. Les différentes étapes du processus I.C.H.
- I.6. Les conférences internationales d'harmonisation I.C.H.

## CHAPITRE II - LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATION DE L'HARMONISATION INTERNATIONALE

- II.1. La Sécurité
  - II.1.1. L'harmonisation internationale et la sécurité du médicament
  - II.1.2. La toxicité sur les fonctions de reproduction
    - II.1.2.1. La situation avant I.C.H.
    - II.1.2.2. Les points clés de la recommandation tripartite
      - II.1.2.2.1. *Etude de la fertilité et des premiers stades du développement embryonnaire*
      - II.1.2.2.2. *Etude du développement embryonnaire et foetal*
      - II.1.2.2.3. *Etude du développement néonatal*
    - II.1.2.3. Conclusion
  - II.1.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la sécurité

## **II.2. L'Efficacité**

II.2.1. L'harmonisation internationale et l'efficacité du médicament

II.2.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques

II.2.2.1. La situation avant I.C.H.

II.2.2.2. Les points clés de l'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques

II.2.2.2.1. *Les documents à établir au début d'une étude clinique*

II.2.2.2.2. *Les documents à établir au cours d'une étude clinique*

II.2.2.2.3. *Les documents à établir en fin d'une étude clinique*

II.2.2.3. Conclusion

II.2.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de l'efficacité

## **II.3. La Qualité**

II.3.1. L'harmonisation internationale et la qualité du médicament

II.3.2. Les études de stabilité des principes actifs et des produits finis

II.3.2.1. La situation avant I.C.H.

II.3.2.2. Les points clés de la recommandation tripartite

II.3.2.2.1. *La sélection des lots à tester*

II.3.2.2.2. *Les conditions de conservation*

II.3.2.2.3. *Le conditionnement secondaire*

II.3.2.2.4. *Les critères d'évaluation et les spécifications*

II.3.2.2.5. *L'étiquetage*

II.3.2.3. Conclusion

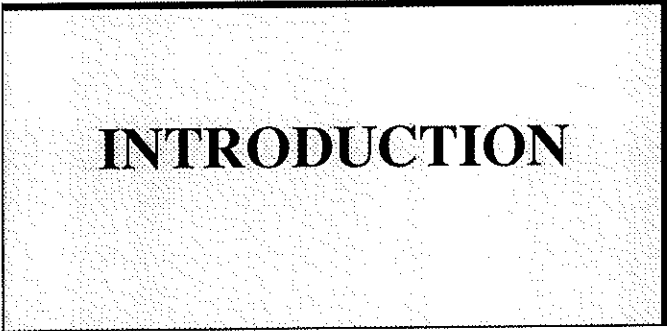
II.3.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la qualité

## **CONCLUSION**



## Principales abréviations

I.C.H.	- International Conference of Harmonisation
C.E.E.	- Communauté Economique Européenne
F.D.A.	- Food and Drug Administration
M.H.W.	- Ministry of Health and Welfare
C.S.P.	- Comité des Spécialités Pharmaceutiques
PhRMA	- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
JPMA	- Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association
EFPIA	- European Federation of Pharmaceutical Industries Association
IFPMA	- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association
AMM	- Autorisation de Mise sur le Marché



**INTRODUCTION**

De nos jours, le développement des nouveaux médicaments doit obéir à deux types de contraintes :

- ✓ des contraintes réglementaires, fixées par les Autorités de Santé de chaque pays. Elles permettent de garantir la SECURITE, l'EFFICACITE et la QUALITE du médicament.
- ✓ des contraintes économiques. Face à une concurrence de plus en plus rude, les industries pharmaceutiques souhaitent développer des produits innovants, le plus rapidement possible, à des coûts réduits, tout en garantissant la SECURITE, l'EFFICACITE et la QUALITE.

Afin de répondre à la mondialisation du développement pharmaceutique et à des contraintes de plus en plus strictes, l'harmonisation des exigences technico-réglementaires pour le développement des nouveaux médicaments est devenue une évidence. En effet, l'évolution mal coordonnée des exigences réglementaires des divers pays, et des approches techniques différentes, ont conduit à une situation internationale hétérogène. De plus, une volonté politique de protectionnisme a amené certains pays à utiliser la réglementation pharmaceutique comme une barrière concurrentielle.

Cette situation a donc contribué :

- ✓ à rendre plus difficile les enregistrements de nouveaux médicaments dans différents pays
- ✓ à augmenter considérablement les coûts et les délais de développement, du fait de la duplication des essais sur l'animal et l'homme et de la redondance des études visant à assurer la qualité du médicament.

Un processus d'harmonisation des exigences technico-réglementaires s'est donc engagé entre les Autorités de Santé et les Industries Pharmaceutiques.

Cette démarche d'harmonisation est apparue, tout d'abord, au sein de la Communauté Européenne, souhaitant créer une réglementation commune du médicament. Elle s'est organisée autour de plusieurs étapes :

- identification des divergences de chaque pays
- création d'un programme d'action
- organisation de dialogues entre les principales autorités réglementaires et les sociétés pharmaceutiques européennes
- construction d'un consensus scientifique et réglementaire.

Bientôt la nécessité de faire participer d'autres pays, tels que les pays non inclus dans la C.E.E., le Japon, les Etats-Unis, est devenue une évidence. De même, l'Organisation Mondiale de la Santé a été intégrée dans cette réflexion.

C'est ainsi qu'en 1990, la structure du processus d'harmonisation internationale des exigences technico-réglementaires des médicaments à usage humain, a été mise en place : I.C.H. (International Conference of Harmonisation).

L'objectif d'I.C.H. est donc de mettre à disposition du patient de nouveaux médicaments, le plus rapidement possible, tout en garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité de ceux-ci. Ce processus permet donc de confronter les avis scientifiques et réglementaires de différents pays, dans l'espoir d'aboutir à une rationalisation des études de développement.

Toutefois, un des risques majeurs de cette harmonisation internationale pourrait être une inflation non justifiée des exigences réglementaires, résultat d'un assaut de compétences, d'une lourde responsabilité de la part des Autorités de Santé et d'une volonté quelquefois protectionniste. Aussi, le processus d'harmonisation est un travail complexe qui exige beaucoup de temps et d'efforts, mais qui demeure toutefois indispensable.

## **CHAPITRE I**

Le processus d'harmonisation  
internationale : I.C.H.

Afin de mettre à disposition du patient de nouveaux médicaments, le plus rapidement possible, tout en garantissant la SECURITE, l'EFFICACITE et la QUALITE, les Autorités de Santé et les Industries Pharmaceutiques de différents pays ont élaboré un processus d'harmonisation internationale des exigences technico-réglementaires des médicaments à usage humain, I.C.H. Cette démarche a pour objectif d'établir des recommandations harmonisées pour les études de développement des nouveaux médicaments, basées sur l'expertise de trois régions :

- les Etats-Unis
- le Japon
- l'Europe

Ces trois régions représentent plus de 95 pour cent du développement mondial.

La structure d'I.C.H. est composée d'un Comité Directeur (Steering Committee) et de groupes d'experts comprenant des membres de chaque région. Ces experts sont chargés de proposer et d'étudier les sujets à harmoniser dans trois domaines du développement des nouveaux médicaments : la SECURITE, l'EFFICACITE, la QUALITE. Ils doivent également établir des projets de recommandations techniques pour chaque sujet défini. Ces recommandations sont mises en consultation dans les divers pays, puis approuvées par le Comité Directeur et mises en application.

Tous les deux ans sont organisées des conférences internationales pour exposer publiquement la progression de l'harmonisation des exigences technico-réglementaires et amorcer des discussions.

## I.1. Les partenaires

Les principaux partenaires du processus I.C.H., Etats-Unis, Europe et Japon sont respectivement représentés par :

☛ des membres des Autorités de Santé :

- U.S. Food and Drug Administration (F.D.A.) : Etats-Unis
- Comité des Spécialités Pharmaceutiques (C.S.P.) : Europe
- Japanese Ministry of Health and Welfare (M.H.W.) : Japon.

☛ des membres des Industries Pharmaceutiques :

- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) : Etats-Unis
- European Federation of Pharmaceutical Industries Association (EFPIA) : Europe
- Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) : Japon

Ces différentes entités sont coordonnées par l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA), consultant de l'Industrie Pharmaceutique.

Dans ce processus d'harmonisation sont également intégrés des observateurs extérieurs tels que la Suède, le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé. Des représentants de ces observateurs sont invités à assister aux réunions du Comité Directeur et, donc, à faire part de leurs commentaires sur les recommandations technico-réglementaires en cours d'harmonisation.

## **I.2. Le Comité Directeur (Steering Committee)**

Le Comité Directeur est composé de 14 membres : (Annexe 1)

- 2 membres des Autorités de santé de chaque région
- 2 membres de l'Industrie Pharmaceutique de chaque région
- 2 membres de l'IFPMA qui assurent la coordination.

La présidence est assurée par un membre de l'administration réglementaire du pays désigné pour accueillir la conférence internationale.

Ce comité se réunit 2 à 3 fois par an. Des observateurs extérieurs sont conviés à ces réunions.

Le rôle du comité est :

- ✓ de superviser la préparation des conférences internationales
- ✓ de définir les sujets à harmoniser sur proposition des groupes d'experts
- ✓ de contrôler les initiatives d'harmonisation et d'assurer le suivi des recommandations
- ✓ de décider la diffusion des projets d'harmonisation dans les pays pour consultation
- ✓ d'approuver le texte définitif des recommandations technico-réglementaires
- ✓ de gérer l'aspect financier d'I.C.H..

## **I.3. Les groupes d'experts (Experts Work Groups)**

Les groupes d'experts sont constitués des membres des Autorités de Santé et des Industries Pharmaceutiques des trois régions. Il sont chargés :

- ✓ d'identifier les sujets à harmoniser
- ✓ d'étudier les divergences technico-réglementaires existant dans les divers pays
- ✓ de débattre des exigences techniques et réglementaires à mettre en place
- ✓ d'élaborer des recommandations harmonisées sur les sujets étudiés.



Au sein de chaque région, des groupes de travail sont définis par sujet à harmoniser et dirigés par un expert responsable (Topic Leader). L'ensemble des travaux est coordonné au niveau international par un réseau d'expert (EWG Coordinators) composé d'un représentant des entités réglementaires et industrielles de chaque pays, et l'IFPMA.

## **I.4. L'administration d'I.C.H.**

Le secrétariat est assuré par des membres de l'IFPMA. Son rôle est de préparer les réunions du Comité Directeur et des groupes de travail. Il est responsable de la documentation technique et de sa distribution aux différents experts concernés.

## **I.5. Les différentes étapes du processus I.C.H.**

Les sujets à harmoniser sont sélectionnés par le Comité Directeur sur les conseils des groupes d'experts.

Le processus d'harmonisation internationale est ensuite divisé en 5 étapes :

♦ Etape n°1 (Step 1) :

Chaque groupe d'experts élabore un projet d'harmonisation, révisé jusqu'à l'obtention d'un consensus entre les différents partenaires.

Ce projet est ensuite soumis au Comité Directeur.

♦ Etape n°2 (Step 2) :

Le Comité Directeur signe les projets et les transmet aux Autorités de Santé (FDA, MHW, CSP) qui les évaluent en interne, mais aussi avec les partenaires industriels. La durée de consultation est d'environ 6 mois.

A ce niveau là, les textes peuvent être publiés pour enquête publique.

♦ Etape n°3 (Step 3) :

Les Autorités de Santé recueillent tous les commentaires et les discutent entre elles. Puis des rapporteurs désignés par chaque pays modifient et consolident les projets en fonction des commentaires reçus.

Les projets révisés sont soumis de nouveau au Comité Directeur.

♦ Etape n°4 (Step 4) :

Le Comité Directeur approuve les textes définitifs des recommandations et les diffuse pour adoption aux Autorités de Santé des 3 régions.

♦ Etape n°5 (Step 5) :

Les recommandations sont mises en application localement. Dans cette dernière étape un comité de surveillance est mis en place pour assurer leur respect.

## **I.6. Les conférences internationales d'harmonisation**

### **I.C.H.**

L'harmonisation internationale des exigences technico-réglementaires est un travail de longue haleine, ponctué tous les deux ans par une conférence internationale. Lors de ces conférences, les projets de recommandations dans les différents domaines du développement (SECURITE - EFFICACITE - QUALITE) sont présentés et discutés entre les différents partenaires. Leur but est d'amorcer un dialogue constructif entre les divers pays pour aboutir à un consensus international.

Dans un premier temps, trois conférences ont été programmées :

- I.C.H.1 : Bruxelles en 1991
- I.C.H.2 : Orlando en 1993
- I.C.H.3 : Yokohama en 1995.

Au lendemain de la troisième conférence la nécessité de poursuivre le processus d'harmonisation internationale est apparue comme une évidence, aussi une quatrième conférence devrait se tenir à Bruxelles en 1998.

**CHAPITRE II**  
Les différents domaines  
d'application  
de l'Harmonisation Internationale

Au lendemain de la troisième conférence internationale à Yokohama, voici un bilan des différents projets d'harmonisation dans les domaines de la SECURITE de l'EFFICACITE et de la QUALITE.

### Recommandations dans le domaine de la SECURITE

Projets d'harmonisation	Etapas	
	Avant ICH 3	A ICH3
<b>S1 : Carcinogénèse</b>		
A conduite des essais	II	IV
B utilité de deux espèces	I	-
C choix des doses	V	-
<b>S2 : Génotoxicité</b>		
A aspects spécifiques des tests	IV	-
B batterie standard de tests	I	II pour 1996
<b>S3 : Toxicocinétique</b>		
A évaluation de l'exposition systémique	V	-
B distribution tissulaire après doses répétées	V	-
<b>S4 : Doses uniques et répétées</b>		
A chez les rongeurs	V	-
B chez les non rongeurs	I	-
<b>S5 : Reproduction</b>		
A toxicité de reproduction	V	-
B fertilité des mâles	II	IV
<b>S6 : Etudes de toxicité pour les produits de biotechnologie</b>		
	I	II pour 1996

## Recommandations dans le domaine de l'EFFICACITE

Projets d'harmonisation	Etapas	
	Avant ICH 3	A ICH3
<b>E1 : Données d'exposition pour l'évaluation de la tolérance pour les traitements prolongés</b>	V	-
<b>E2 : Données cliniques de sécurité</b>		
A définition et comptes rendus	V	-
B transmission de données	I	-
C rapports périodiques	I	II
<b>E3 : Rapports d'essais cliniques</b>	II	IV
<b>E4 : Etudes dose/réponse</b>	V	-
<b>E5 : Facteurs ethniques et acceptation de données étrangères</b>	I	II pour 1996
<b>E6 : Bonnes pratiques cliniques</b>		
recommandations générales	II	IV pour 1996
A brochure investigateur	IV	-
B documents essentiels	IV	-
<b>E7 : Etudes spéciales chez les sujets âgés</b>	V	-
<b>E8 : Considération générale pour la conduite des études cliniques classiques</b>	I	-

## Recommandations dans le domaine de la QUALITE

Projets d'harmonisation	Etapas	
	Avant ICH 3	A ICH3
<b>Q1 : Stabilité</b>		
A nouveaux produits	V	-
B photostabilité	I	II
C nouveaux dosages	I	II
<b>Q2 : Validation</b>		
A définition terminologie	V	-
B méthodologie	I	II
<b>Q3 : Impuretés</b>		
A nouveaux produits	IV	-
B nouveaux dosages	I	II
C solvants résiduels	I	I
<b>Q5 : Produits de biotechnologie</b>		
A validation virale	I	II
B stabilité génétique	II	IV
C stabilité générale	II	IV
D substrats cellulaires	I	II

**Q4 : Pharmacopée :** Pour l'harmonisation des pharmacopées, 24 monographies sont actuellement au stade IV ou V, 10 ont été adoptées en janvier 1996.

## II.1. La Sécurité

### II.1.1. L'harmonisation internationale et la sécurité du médicament

Une des premières étapes du développement d'un nouveau médicament est l'évaluation de sa sécurité par des études de toxicologie :

- ✓ études de toxicité après administration unique ou répétée
- ✓ études de toxicité sur les fonctions de reproduction
- ✓ évaluation du potentiel cancérigène et mutagène du produit.

Jusqu'alors, la méthodologie des études de toxicologie était définie par des recommandations au niveau de chaque pays, Etats-Unis, Europe, Japon. Des divergences importantes existaient donc. Aussi l'harmonisation internationale a été impérative pour plusieurs raisons :

- ✓ pour avoir un consensus scientifique international sur le type d'étude à réaliser
- ✓ pour un problème de délai : la répétabilité des études n'était pas acceptable. Celle-ci retardait considérablement la mise sur le marché du produit
- ✓ pour des raisons de coût : la duplication inutile des études représentait un investissement important
- ✓ pour un aspect éthique notamment vis-à-vis des animaux : la réalisation d'études inutiles n'était guère concevable.

Ainsi, lors de la première conférence internationale à Bruxelles en 1991, un bilan des divergences des différents pays a été fait pour définir les actions à mener pour l'harmonisation des études de toxicologie.

Un des premiers objectifs de l'harmonisation internationale a été d'établir un consensus international des études de toxicologie sur les fonctions de la reproduction.



Pour les études de carcinogénèse qui consomment énormément d'animaux et de temps, des réflexions ont été menées sur le choix des espèces et des doses à administrer, sur les conditions de traitement pour lesquelles une telle étude est requise.

Pour les études de mutagénèse (génétoxicité), deux axes ont été définis:

- les aspects spécifiques des tests à mener
- la batterie de tests requise avant administration à l'homme.

Les études de toxicocinétique (toxicité après administration unique ou répétée) ont fait l'objet de travaux sur l'évaluation de l'exposition systémique et sur la distribution tissulaire après doses répétées. Le choix des doses à administrer chez les animaux a également fait partie des points à harmoniser.

L'évaluation de la toxicité des produits de biotechnologie a seulement été intégrée en 1994 au processus I.C.H.

Afin de mieux illustrer le processus d'harmonisation internationale, nous allons étudier plus précisément le problème des études de toxicologie sur les fonctions de reproduction, puis nous examinerons brièvement la situation, dans le domaine de la SECURITE, au lendemain de la troisième conférence internationale.

### **II.1.2. La toxicité sur les fonctions de reproduction :**

Les études de toxicologie sur les fonctions de reproduction sont une étape critique des essais pré-cliniques de développement des nouvelles molécules.

La constatation d'une situation internationale plutôt hétérogène, malgré un consensus sur les objectifs de ces études, a conduit les Etats-Unis, l'Europe et le Japon à établir une recommandation harmonisée, modulable et flexible : les tests doivent permettre d'évaluer l'effet d'un nouveau produit sur toutes les phases de la reproduction.

C'est donc sur ce principe qu'a été établie la recommandation « Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products » (1) approuvée par le Comité Directeur en Juin 1993.

Nous allons donc aborder, dans un premier temps, les exigences réglementaires existant dans chaque pays avant l'harmonisation internationale, puis nous étudierons les points importants de la recommandation tripartite adoptée par I.C.H.

#### II.1.2.1. La situation avant I.C.H. :

Avant l'harmonisation internationale, les études de toxicologie sur les fonctions de reproduction étaient basées sur un concept commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon : mettre en évidence l'effet d'un nouveau produit sur le processus de reproduction (formation et maturation des gamètes, accouplement, nidation, organogénèse embryonnaire, croissance foetale, parturition, lactation, développement et maturation sexuelle des descendances). Pour cela, trois segments couvrant la période du pré-accouplement à la période de la maturation sexuelle des descendances étaient définis :

- Segment I :

Ce segment comprenait des études destinées à démontrer l'influence du médicament sur les fonctions gonadiques, le cycle oestral, le comportement lors de l'accouplement, la fertilité des animaux.

Une espèce animale était retenue pour ce type d'étude (le plus souvent le rat).

Les périodes d'administration étaient variables d'un pays à l'autre (voir tableau page suivante). En effet, l'Europe recommandait d'administrer le produit:

- avant l'accouplement (pendant le cycle de spermatogénèse chez le mâle et durant deux semaines minimum chez la femelle)
- pendant la période d'accouplement
- pendant la gestation.

Le Japon limitait ce traitement jusqu'au septième jour de la gestation. Aux Etats-Unis les animaux étaient traités jusqu'au sevrage de la première génération  $F_1$ .

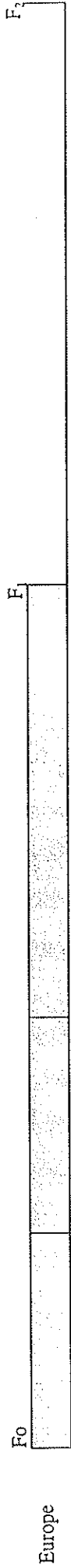
Pour les trois pays, les mâles étaient sacrifiés après l'accouplement ; un examen des fonctions gonadiques était pratiqué. Pour le sacrifice des femelles, des divergences existaient entre les pays :

- l'Europe sacrifiait la moitié du groupe au milieu de la période de gestation, l'autre moitié à n'importe quel moment après la parturition
- les Etats-Unis recommandaient le sacrifice au 13ème jour de la gestation pour la moitié des femelles puis au sevrage de la première génération  $F_1$ .
- le Japon sacrifiait toutes les femelles à la mise bas.

Du fait de ces différences de méthodologie, l'évaluation du potentiel toxique du médicament était soumise à quelques variations. L'Europe et les Etats-Unis étudiaient les effets du produit sur les fonctions de reproduction des parents ( $F_0$ ) (maturation sexuelle, comportement à l'accouplement, taux de fécondation, nidation de l'embryon) et sur le développement de l'embryon et du fœtus (viabilité, malformations squelettiques et viscérales). Un examen des premières et deuxièmes générations ( $F_1$  et  $F_2$ ) était pratiqué pour étudier l'influence des produits sur les descendances des animaux traités. Le Japon se limitait à un examen des générations parentales  $F_0$ .

**SEGMENT I :**

Pré-accouplement	Accouplement	Gestation	Allaitement sevrage	Post-sevrage	Maturité sexuelle
------------------	--------------	-----------	---------------------	--------------	-------------------

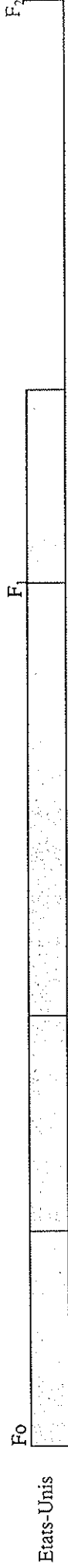


Mâle 60 j minimum  
Femelle 14 j minimum

0

↑ Sacrifice :  
Femelle : ½ groupe

21è j



Mâle 60 à 80 j minimum  
Femelle 14 j minimum

0

↑ Sacrifice :  
Femelle : ½ groupe

21è j

↑ Sacrifice  
Femelle : ½ groupe



Mâle 60 à 80 j minimum  
Femelle 14 j minimum

0

7è j : rat  
6è j : souris

21è j Sacrifice  
Toutes les femelles

Légende : F0 : génération parents  
F1 : 1ère génération  
F2 : 2ème génération  
↑ : durée du traitement

• Segment II :

Ce segment avait pour objectif de mettre en évidence :

- une embryotoxicité, pouvant se traduire par la mort de l'embryon
- une foetotoxicité, pouvant se traduire par la mort du fœtus
- un effet tératogène, pouvant se traduire par des malformations fœtales.

Deux espèces animales étaient couramment retenues : des rongeurs (le rat) et des non rongeurs (le lapin).

Le produit était administré pendant la phase sensible de l'organogénèse :

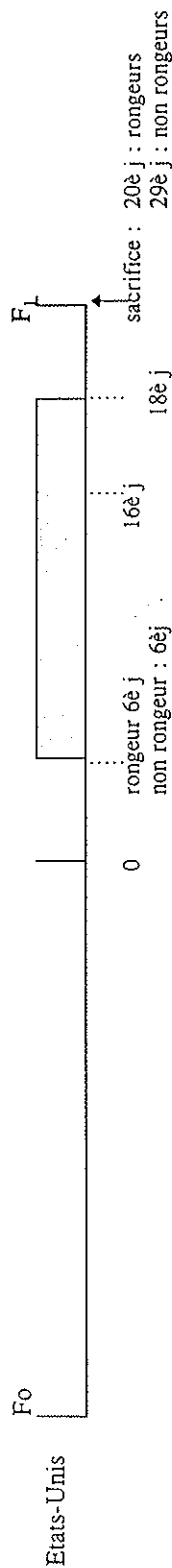
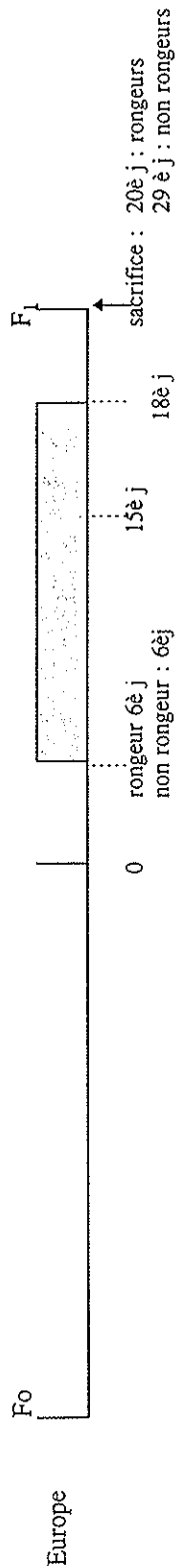
- du 6ème au 15ème jour pour les rongeurs (17ème jour pour le Japon)
- du 6ème au 18ème jour pour les non rongeurs

Les femelles étaient libérées par hystérectomie un jour avant la mise bas, puis sacrifiées. La totalité des portées de rongeurs et de non rongeurs étaient sacrifiées après l'hystérectomie, pour les Etats-Unis et l'Europe. Pour le Japon seuls 2/3 de la portée des rongeurs et non rongeurs étaient sacrifiés après hystérectomie (voir tableau page suivante). Les animaux restants étaient examinés jusqu'à leur maturation sexuelle afin d'étudier l'influence du produit sur leur comportement sexuel.

L'évaluation de la toxicité du médicament était donc légèrement différente pour le Japon. En effet celui-ci prévoyait un examen du développement des premières générations F<sub>1</sub> (viabilité et développement des individus, malformations, performance de reproduction...). L'Europe et les Etats-Unis se contentaient d'analyser les malformations externes, squelettiques et viscérales du fœtus.

SEGMENT II :

Pré-accouplement	Accouplement	Gestation	Allaitement sevrage	Post-sevrage	Maturité sexuelle
------------------	--------------	-----------	---------------------	--------------	-------------------



Légende : F<sub>0</sub> : génération parents  
 F<sub>1</sub> : 1ère génération  
 F<sub>2</sub> : 2ème génération  
 : durée du traitement

•Segment III :

Cette étude avait pour objectif de montrer l'influence du médicament sur la période foetale, la parturition, la lactation, la période néonatale.

L'étude était réalisée sur au moins une espèce (le plus souvent le rat).


Là encore des divergences apparaissent sur la période d'administration (voir tableau page suivante). Les Etats-Unis limitaient cette période à la dernière phase de la gestation (du 15ème au 21ème jour). L'Europe et le Japon administraient le produit de la fin de la période d'organogénèse (17ème jour de la gestation) à la fin de la période d'allaitement.

La toxicité du produit était donc évaluée par la viabilité des premières générations F<sub>1</sub>, la croissance et le développement des nouveau-nés, leur maturation sexuelle, leur capacité de reproduction.

**SEGMENT III :**

Pré-accouplement	Accouplement	Gestation	Allaitement sevrage	Post-sevrage	Maturité sexuelle
------------------	--------------	-----------	---------------------	--------------	-------------------



Légende :  $F_0$  : génération parents  
 $F_1$  : 1ère génération  
 $F_2$  : 2ème génération  
 : durée du traitement



La comparaison des différents segments nous montre bien la divergence de la méthodologie des essais de toxicité sur les fonctions de reproduction, notamment sur les segments I et II et la superposition de certains critères (périodes d'administration, critères d'évaluation). La rationalisation des études était donc indispensable.

#### II.1.2.2. Les points clés de la recommandation tripartite

La recommandation tripartite « Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products » (1) adoptée par le Comité directeur d'I.C.H. en Juin 1993, définit donc un nouveau schéma d'étude divisé en trois étapes : (voir tableau page suivante)

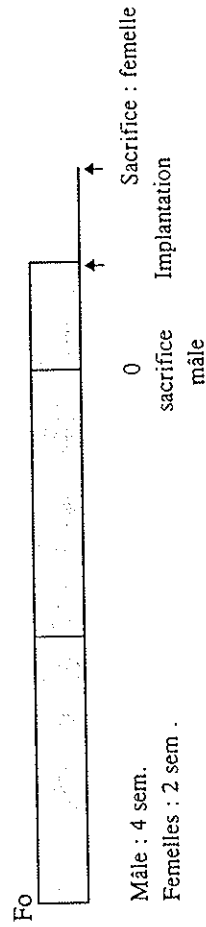
- l'étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire
- l'étude du développement embryonnaire et foetal
- l'étude du développement néonatal.

Cette ligne directrice définissant la méthodologie des essais est flexible. Les trois étapes ne sont pas obligatoires à condition de justifier les études réalisées. Elles peuvent être combinées entre elles. Chaque protocole peut donc être défini au cas par cas. Toutefois, il est indispensable de connaître les éléments de pharmacologie, toxicologie, et cinétique du produit pour déterminer la stratégie des études et établir les doses de produit à administrer.

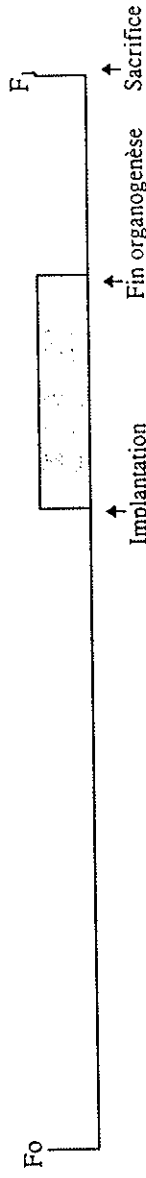
RECOMMANDATIONS D'ICH :

Pré-accouplement	Accouplement	Gestation	Allaitement sevrage	Post-sevrage	Maturité sexuelle
------------------	--------------	-----------	---------------------	--------------	-------------------

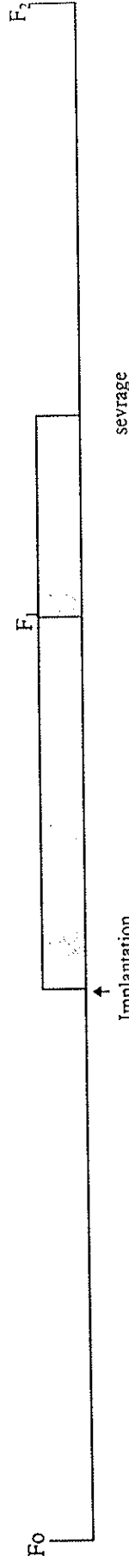
Fertilité et premiers stades du développement embryonnaire



Développement embryonnaire et foetal



Développement néonatal



**Légende :** F0 : génération parents  
 F1 : 1ère génération  
 F2 : 2ème génération  
 : durée du traitement

#### II.1.2.2.1. *Etude de la fertilité et des premiers stades du développement embryonnaire*

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence un effet toxique du médicament sur la maturation des gamètes, le comportement sexuel des animaux lors de l'accouplement, la fertilité et les premiers stades de développement embryonnaire.

Les animaux utilisés pour ces essais sont des rongeurs : essentiellement des rats.

Le produit est administré sur trois périodes :

- la période de préaccouplement : les femelles sont traitées pendant 2 semaines. Pour les mâles une durée de 4 semaines est préconisée. Cet accord sur la durée de traitement vient d'être adopté par I.C.H.3. (« Male Fertility Studies » (2)).

- la période d'accouplement : mâles et femelles reçoivent le traitement pendant 2 semaines. A l'issue de cette période les mâles sont sacrifiés et un examen des fonctions de reproduction est pratiqué.

- les premiers stades du développement embryonnaire : les femelles sont traitées du début de la gestation à l'implantation de l'embryon dans l'utérus. Elles peuvent être sacrifiées à n'importe quel moment après l'implantation. Les étapes de la gestation sont alors examinées (implantation de l'embryon, premiers stades de développement de l'embryon ...)

#### II.1.2.2.2. *Etude du développement embryonnaire et foetal*

Cette étude a pour objectif de détecter les effets toxiques d'un produit sur les femelles en gestation et les conséquences du traitement sur le développement des embryons et des foetus.

Deux espèces d'animaux sont recommandées pour ce type d'étude :

- des rongeurs : généralement le rat
- des non rongeurs : généralement le lapin

L'utilisation d'une espèce différente doit être justifiée.

La période d'administration est fixée pendant l'organogénèse.

Les femelles sont délivrées par hystérectomie environ un jour avant la mise bas, puis sacrifiées.

L'évaluation de la toxicité se fait donc sur :

- l'évaluation histologique des fonctions de reproduction de la femelle
- l'observation des anomalies squelettiques et viscérales des foetus
- l'altération de la croissance des foetus

#### II.1.2.2.3. *Etude du développement néonatal*

Cette étape permet d'évaluer la toxicité du médicament sur la période de gestation, d'allaitement et sur le développement des premières générations.

L'espèce conseillée par I.C.H., pour cette étude, est le rat.

Le traitement est administré pendant la phase d'organogénèse, la fin de la gestation et l'allaitement.

La toxicité du produit est évaluée principalement par:

- les perturbations des fonctions de reproduction des femelles (durée de gestation, parturition, allaitement...)
- le taux de mortalité des descendances (période péri et postnatale)
- les altérations du développement des individus de la première génération  $F_1$
- les déficits des fonctions de reproduction des premières générations (maturation sexuelle, fertilité...)

*Remarque* : le nombre d'animaux pour ces différentes études n'est pas défini explicitement dans la recommandation tripartite, cependant il est conseillé d'utiliser suffisamment d'animaux pour obtenir des résultats significatifs.

### II.1.2.3. Conclusion

Cette recommandation tripartite a engendré une grande satisfaction au niveau scientifique et réglementaire.

En effet la directive proposée est très flexible et modulable contrairement aux trois segments rigides précédemment définis pour chaque pays : l'évaluation de la toxicité d'un médicament peut s'effectuer en combinant les trois étapes. Le protocole des études est donc mieux adapté aux produits et tient compte des données de pharmacologie, toxicologie, cinétique et aussi des indications thérapeutiques revendiquées.

De plus la méthodologie présente une innovation en ce qui concerne le traitement des mâles. En effet auparavant, il était recommandé de traiter les mâles pendant la période de la spermatogénèse. La durée de ce traitement variait beaucoup entre les différents pays. La durée de 4 semaines a été retenue par I.C.H. sur une base d'examens histopathologiques.

### **II.1.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la SECURITE**

Le bilan de l'harmonisation internationale dans le domaine de la sécurité est plutôt positif. En effet une vaste réflexion sur toutes les études de toxicologie a été menée pour réduire les coûts et les délais de développement. Elle a débouché sur un certain nombre de consensus entre les trois régions : Etats-Unis, Europe et Japon. Toutefois de nombreux points techniques restent à débattre.

✓ études de carcinogénèse :

Le but de ces études est de mettre en évidence un effet cancérigène du médicament. Trois thèmes ont été définis dans le cadre du processus d'harmonisation internationale :

- la sélection de la forte dose à étudier : jusqu'alors, les Etats-Unis recommandaient la dose maximale tolérée (MTD), l'Europe et le Japon un multiple de la dose thérapeutique.

- la nécessité de deux espèces de rongeurs : les études étaient réalisées sur le rat et la souris.

- la durée d'administration du médicament nécessitant une étude de carcinogénèse : cette durée était fixée à 6 mois, mais se posait le problème des durées de traitement supérieures à 3 mois.

De ces trois points, seule une recommandation tripartite a été acceptée par le Comité Directeur en Octobre 1994 : « Dose Selection of Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals » (3). Cette recommandation définit la dose maximale à laquelle les animaux doivent être traités : M.T.D. (maximally tolerated dose). Cette dose est juste suffisante pour induire une toxicité minimale sans altération significative (gain de poids inférieur à 10%, modifications des paramètres cliniques morphologiques). Elle doit être déterminée à partir des données de pharmacologie et de toxicocinétique obtenues par une pré-étude de toxicité de 90 jours.

Pour le choix des espèces, aucune décision n'a été prise entre les différents pays. La F.D.A demeure très attachée à deux espèces (rat, souris) mais de nombreux experts considèrent que l'utilisation systématique de la souris est superflue. Chacun s'accorde à dire qu'il est nécessaire de développer une banque de données pour déterminer l'utilité de mener les études sur deux espèces. Un premier consensus devrait aboutir en 1996.

Une recommandation sur la réalisation des études de carcinogénèse a été finalisée à I.C.H.3. : « Guideline on the need for Carcinogenicity Studies of pharmaceuticals » (4). Si la durée du traitement prévue chez l'homme est supérieure à 6 mois, une étude de carcinogénèse est indispensable, qu'il s'agisse d'un traitement prolongé continu ou non. Cette recommandation est également à mettre en oeuvre pour les systèmes de délivrance prolongée.

✓ études de mutagénèse : (ou génotoxicité, ou toxicité génétique)

Ces études, destinées à établir la toxicité d'un médicament sur les cellules somatiques (cancer) ou germinales (altération génétique) comprenaient, jusqu'alors, trois tests :

- le test de mutations géniques sur bactéries
- le test d'aberrations chromosomiques ou test du micro-noyau sur cellules de moelle osseuse, in vivo
- le test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères.

La Communauté Européenne et les Etats-Unis recommandaient un test supplémentaire de mutation génique sur cellules de mammifères, in vitro.

Une recommandation tripartite définissant les tests à mettre en oeuvre pour les études de génotoxicité a été adoptée en Juillet 1995 : « Specifics Aspects of Regulatory Tests » (5).

Toutefois, toute la difficulté de l'harmonisation internationale est de définir la batterie de tests à réaliser avant de commencer les études cliniques chez l'homme. Des textes sont à l'étude et pourraient faire l'objet, prochainement, de recommandations tripartites.

✓ études de toxicocinétique :

Deux recommandations ont, à ce jour, été acceptées par le Comité Directeur d'I.C.H.

- « Note for Guidance on Toxicokinetics : The Assessment of systemic Exposure in Toxicity Studies » (6)

- « Pharmacokinetics : Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies » (7).

La première recommandation définit la stratégie à adopter pour mener des études de toxicocinétique et les objectifs de ces études :

- décrire l'exposition systémique chez l'animal avec la dose de produit administrée (étude par administration unique), avec le temps (étude par administration répétée)

- relier l'exposition systémique obtenue aux effets toxiques observés (évaluation de la marge de sécurité du produit)

- fournir les informations pour les études de toxicologie ultérieures (études sur les fonctions de reproduction, études de cancérogénèse ...).

Le deuxième document établit les circonstances pour lesquelles l'étude de distribution tissulaire est nécessaire :

- en cas de suspicion d'accumulation du produit après administration répétée ou unique

- s'il apparaît une toxicité inattendue au niveau de certains organes.

Un consensus a été établi sur la nécessité de mener ce type d'études seulement pour les produits à demi-vie longue, à élimination incomplète ou présentant une toxicité inattendue.



✓ Etudes de toxicité pour les produits de biotechnologie :

Ce projet étant trop récent dans le processus I.C.H., le groupe d'experts de SECURITE n'a pour l'instant établi que des projets de recommandation définissant les principes des études de toxicologie pour les produits de biotechnologie (choix des espèces et définition des essais à réaliser).

En conclusion, l'harmonisation des recommandations dans le domaine de la Sécurité a beaucoup progressé malgré l'intransigeance des Autorités de Santé et des industriels américains sur la modification de quelques protocoles d'études. En effet des débats très animés, mais pas toujours justifiés, ont contribué à ralentir le processus. Cependant une volonté commune de rationaliser les études a permis de débloquer la situation.

## II.2. L'Efficacité

### II.2.1. L'harmonisation internationale et l'efficacité du médicament

L'efficacité d'un médicament est démontrée par des études cliniques réalisées sur l'homme. On distingue quatre phases :

- Etudes de phase I : Cette phase correspond aux premiers essais réalisés chez l'homme. Elle permet d'évaluer la tolérance du produit testé.

- Etudes de phase II : Ces études permettent de mettre en évidence les propriétés pharmacodynamiques du médicament, de définir l'efficacité thérapeutique et la posologie du produit.

- Etudes de phase III : Cette phase permet d'évaluer le rapport bénéfice/risque du produit.

- Etudes de phase IV : Cette phase correspond aux études cliniques post-A.M.M. Elle permet d'affiner les connaissances du produit au cours de sa commercialisation (fréquence des effets indésirables, rapport bénéfice/risque....).

Afin de répondre aux exigences réglementaires internationales, le nombre des essais cliniques a considérablement augmenté ces dernières années, multipliant les risques pour les patients participant à ces essais.

Aussi, le processus d'harmonisation I.C.H. s'est fixé pour objectif d'établir des règles internationales pour garantir au maximum la sécurité des sujets inclus dans des essais cliniques.

Un certain nombre d'actions ont donc été définies :

- la rationalisation des études cliniques pour réduire les délais de développement (évaluation de la tolérance, études dose/réponse, études spéciales chez les personnes âgées)
- la détermination de recommandations communes concernant les Bonnes Pratiques Cliniques (brochure investigateur, documents essentiels, audit d'assurance-qualité...)
- la mise en place d'un processus commun de déclaration des événements indésirables
- l'acceptation de données étrangères et l'intégration des facteurs ethniques.

De plus, la création de documents communs, tels que les rapports d'étude clinique, devrait faciliter les enregistrements internationaux des dossiers d'AMM.

De ces différents points, l'élément-clé du processus I.C.H. dans le domaine de l'efficacité est l'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques qui permettrait d'éviter la remise en cause quasi-systématique des études étrangères. Cependant quelques désaccords sont observés entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon sur ce thème, laissant à penser qu'il s'agit là, d'un problème plus politique que scientifique.

### **II.2.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques (B.P.C.)**

Les Bonnes Pratiques Cliniques correspondent à un ensemble de procédures permettant d'assurer la qualité et l'authenticité des données scientifiques des essais cliniques, dans le respect de l'éthique.

Elles ont été établies en 1978, par les Etats-Unis, sous forme de diverses recommandations, publiées au Federal Register. Le Japon, en 1989, définit également un guide des Bonnes Pratiques Cliniques. En 1991, la Communauté Européenne adopte la directive 91/507/CEE qui rend effectives les B.P.C. dans la Communauté.

Le fondement des B.P.C. est commun aux trois régions : la Déclaration d'Helsinki (8) qui définit les droits des sujets participant à des recherches biomédicales.

Les objectifs des B.P.C. sont donc :

- Assurer la protection des sujets participant aux essais (étude des prérequis toxicologiques, pharmacologiques, pharmaceutiques, avis de comités d'éthique, consentement éclairé,...).
- Etablir les responsabilités du promoteur et des investigateurs durant toute l'étude clinique (recueil des données, archivage, ...).
- Garantir la qualité éthique et scientifique des essais (Audit, Inspection, Contrôle de la qualité, ...).

Toutefois, les divergences sociales et culturelles et les traditions médicales différentes des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon ont établi une situation scientifique et éthique hétérogène.

La remise en cause des données cliniques étrangères a favorisé l'augmentation des essais, leurs durées, leurs coûts. De plus, l'ambiguïté des textes a contribué à une mauvaise interprétation des exigences réglementaires. Ainsi, l'harmonisation internationale des Bonnes Pratiques Cliniques, notamment pour la validation des données cliniques, est apparue comme une nécessité pour assurer la crédibilité des études dans chaque pays.

### II.2.2.1. La situation avant I.C.H.

Les Bonnes Pratiques Cliniques des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon présentent quelques divergences qui contribuent à rendre plus difficile l'enregistrement des études cliniques au niveau international.

En effet, la réglementation des Bonnes Pratiques Cliniques aux Etats-Unis est la juxtaposition de recommandations très détaillées, publiées au cours des années au Federal Registrar. L'inconvénient majeur de cette organisation est le manque de référence croisée. Pour l'Europe et le Japon, les B.P.C. sont réunies sous forme de guide beaucoup plus pratique mais moins détaillé, susceptible donc de mauvaises interprétations.

En ce qui concerne le domaine d'application des B.P.C., les trois textes s'appliquent aux études cliniques de phase I, II, III. Seules les B.P.C. européennes couvrent les études de phase IV.

Au niveau de la protection des individus participant à des essais cliniques, les trois textes sont basés sur la Déclaration d'Helsinki (8). Toutefois un point demeure obscur : les consentements éclairés des patients participant aux essais. En effet, aux Etats-Unis et en Europe, les consentements sont écrits ; au Japon les consentements sont oraux.

En terme de responsabilité des essais cliniques, celle-ci est confiée au promoteur aux Etats-Unis et en Europe. Pour le Japon, le promoteur a peu de responsabilité, il est chargé de vérifier le déroulement de l'étude par rapport aux objectifs fixés. L'investigateur est donc responsable de l'étude.

Les exigences définissant la saisie des données et leur conservation sont exposées uniquement dans les B.P.C. américaines et européennes.

Pour l'assurance qualité des essais, seules les B.P.C. européennes consacrent un chapitre dans leur guide. Il définit le type de documents à mettre à la disposition des inspections (audit interne ou externe, inspection des Autorités de Santé).

En conclusion, l'effort d'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques doit être porté sur la transparence, la clarté et l'augmentation des recommandations. Pour répondre à cela, l'harmonisation s'est définie plusieurs niveaux d'action :

- définir le système des audits de qualité
- introduire les études de phase IV dans le processus des B.P.C.
- élaborer les documents essentiels nécessaires au bon déroulement d'une étude et leurs procédures d'archivage.

#### II.2.2.2. Les points clés de l'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques européennes ont donc été choisies comme base de réflexion pour l'harmonisation, car :

- elles contiennent les procédures les plus récentes
- elles couvrent les différentes phases des études cliniques (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV)
- elles prennent en compte la nature multinationale et multiéthique de la Communauté Européenne
- elles sont les plus transparentes.

Au niveau du projet même du guide international des Bonnes Pratiques Cliniques, il semblerait qu'il y ait quelques réticences de la part des Américains. Pourtant le texte européen est une bonne base et semble à priori facilement adaptable aux exigences japonaises et américaines. Mais la F.D.A. trouve de multiples prétextes pour repousser toute tentative d'accord.

Toutefois l'harmonisation de ce guide n'est pas vraiment remise en cause. Ce programme devrait donc se traduire prochainement par un guide international des Bonnes Pratiques Cliniques confirmant :

- la responsabilité des promoteurs et des investigateurs dans le déroulement d'une étude clinique
- le rôle des comités d'éthique, leur composition
- la procédure des consentements éclairés des sujets participant à la recherche biomédicale
- la procédure de déclaration des évènements indésirables
- le contrôle de la qualité des essais (audit, certificat d'audit, inspection...).

Parallèlement au guide des B.P.C., des annexes ont été élaborées :

- la brochure investigateur : « Guideline for Investigator's Brochure » (9) adoptée en Mars 1995
- les documents dits « essentiels » à mettre en oeuvre avant, pendant et après une étude clinique : « Guideline for Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial » (10) adoptée en Octobre 1994.

Ces textes définissent précisément le type de documents à mettre en place pour une étude clinique.

Pour la brochure investigateur, document destiné à l'information du médecin sur le produit testé, le contenu et le format sont clairement définis par I.C.H. Il est donc recommandé d'inclure dans ce document toutes les données pré-cliniques et cliniques connues. Une mise à jour doit être réalisée au moins une fois par an.

De même les documents à mettre en oeuvre pour une étude clinique sont répertoriés en fonction de son état d'avancement ; le site d'archivage de tels documents est clairement identifié.

Trois sections sont définies :

- les documents nécessaires avant le début d'une étude clinique
- les documents nécessaires pendant l'étude
- les documents nécessaires après l'étude.

Ce document est donc très schématique, très précis et très didactique comme le montrent les tableaux suivants.



II.2.2.2.1. Documents à établir au début d'une étude clinique

Type de document	Objectif du document	Investigateur	Promoteur
Brochure investigateur	Informations scientifiques sur le produit	oui	oui
Protocole d'étude signé, amendements annexes	Définition de l'étude avec l'accord du promoteur et de l'investigateur, exemplaire du cahier d'observation	oui	oui
Informations et consentements éclairés	Eléments du protocole, critères d'inclusion si particuliers, consentement	oui	oui
Budget de l'étude	Contrats financiers avec les investigateurs	oui	oui
Certificat d'assurance	Document notifiant le type d'essai, la durée	oui	oui
Accord de participation	Accord de participation avec les investigateurs, les sous-traitants	oui	oui
Avis du comité d'éthique	Approbation du protocole par le comité d'éthique	oui	oui
Composition du comité d'éthique	Détails des membres siégeant au comité d'éthique lors de l'avis	oui	
Notification des Autorités de Santé	Accord des Autorités de Santé pour débiter une étude clinique	oui	oui
C V investigateurs et coordinateurs	Documents certifiant les qualifications des investigateurs	oui	oui

Type de document	Objectif du document	Investigateur	Promoteur
Valeurs normales médicales, procédures techniques d'analyse ...	Définition des valeurs normales et intervalle d'acceptation, protocoles des tests à appliquer pour l'étude clinique	oui	oui
Accréditation des laboratoires	Assurance de fiabilité des résultats	oui	oui
Prototype d'échantillons étiquetés	Vérification de l'étiquetage par rapport aux exigences réglementaires		oui
Instructions de stockage des produits (si non précisées dans le protocole)	Définition des contraintes de stockage, de conditionnement, et de dispensation chez l'investigateur	oui	oui
Documents d'expédition	Traçabilité des produits du promoteur à l'investigateur	oui	oui
Bulletins d'analyse	Contrôle de la qualité des produits		oui
Liste de randomisation	Liste d'attribution des traitements en cas d'urgence		oui
Enveloppes de décodage aveugle	Liste d'attribution des traitements en cas d'urgence	oui	oui
Rapport initial de monitoring	Evaluation des sites cliniques	oui	oui

II.2.2.2.2. Documents à établir au cours d'une étude clinique

Type de document	Objectif du document	Investigateur	Promoteur
Mise à jour brochures investigateur	Nouvelles informations sur le produit	oui	oui
Révisions : protocole, consentements, cahiers d'observation...	Toutes modifications au cours de l'étude clinique	oui	oui
Avis du comité d'éthique sur les amendements	Approbation des révisions par le comité d'éthique	oui	oui
Notification des Autorités de Santé	Accord des Autorités de Santé pour les modifications apportées	oui	oui
C.V. des nouveaux investigateurs	Documents certifiant les qualifications des investigateurs	oui	oui
Mise à jour des analyses, procédures techniques et normes...	Toutes modifications de site d'analyse avec les accréditations ...	oui	oui
Documents d'expédition	Suivi des produits en cas de nouvelles expéditions	oui	oui
Bulletin d'analyse nouveaux lots	Vérification de la qualité du produit		oui

Type de document	Objectif du document	Investigateur	Promoteur
Rapports de monitoring	Compte rendu des visites des sites cliniques		oui
Communications avec les sites cliniques	Courriers, comptes-rendus de réunion, comptes-rendus téléphoniques...	oui	oui
Documents source	Dossiers des patients	oui	
Consentements éclairés signés	Accord de participation du patient à l'essai clinique	oui	
Cahiers d'observation complets et modifications de ceux-ci	Documents comportant les données cliniques de chaque patient, datés et signés par l'investigateur ou la personne habilitée pour	Copie	Original
Notification des effets indésirables sérieux	investigateur > promoteur, investigateur/promoteur > Autorités de Santé, promoteur > autres investigateurs de l'étude	oui	oui
Identification des patients inclus	Liste confidentielle des noms, numéros et dates d'inclusion	oui	
Fiche de mouvements des produits	Suivi des produits chez l'investigateur	oui	oui
Conservation des échantillons biologiques	Identification du lieu de stockage	oui	oui

II.2.2.2.3. Documents à établir en fin d'une étude clinique

Type de document	Objectif du document	Investigateur	Promoteur
Bilan de mouvements des produits	Bilan final des produits (réception, dispensation, retour)	oui	oui
Certificat de destruction des produits	Preuve de destruction des produits par le promoteur ou par le site clinique	oui (si destruction sur le site)	oui
Liste complète des patients	Liste confidentielle complète des noms, numéros et dates d'inclusion	oui	
Rapport clinique final	Résultats et interprétation des données cliniques		oui
Rapport d'audit de l'étude clinique	Audit qualité de l'étude		oui
Rapport final de clôture de monitoring	Bilan de l'étude clinique		oui
Retour des enveloppes de décodage	Vérification de la non « levée de l'aveugle »		oui

### II.2.2.3. Conclusion

L'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques n'a pas donné à ce jour entière satisfaction. En effet, alors qu'à I.C.H.1 le projet de guide international des B.P.C. semblait facile à réaliser (ajout de quelques recommandations supplémentaires par rapport aux B.P.C. européennes), très vite des difficultés sont apparues du fait de réticences américaines, de l'hétérogénéité des terminologies cliniques....

Toutefois un accord commun sur la nécessité d'un tel document a permis de faire progresser à petits pas les recommandations tripartites. Aussi, un document final intégrant les annexes déjà approuvées par le Comité Directeur, devrait être publié pour consultation courant 96.

Un tel guide serait un excellent point de départ pour l'acceptation des études cliniques étrangères.

### **II.2.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de l'EFFICACITE**

La progression de l'harmonisation a été beaucoup plus tardive dans le domaine de l'EFFICACITE, ceci pour différentes raisons :

- les experts cliniciens n'étaient pas habitués à travailler ensemble
- les sujets étaient beaucoup plus vastes et moins élaborés que dans les autres domaines
- les Autorités de Santé américaines campaient souvent sur leurs positions.

Cependant, le bilan reste positif puisque la dernière conférence I.C.H.3 a vu naître des accords sur des points clés du domaine de l'EFFICACITE.

✓ les données d'exposition nécessaires pour l'évaluation de la tolérance des traitements prolongés (6 mois minimum en continu ou non) :

Une recommandation tripartite « The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions » (11) a été approuvée par le Comité Directeur en Octobre 1994. Elle définit la taille de la population et la durée de traitement à mettre en oeuvre pour évaluer la tolérance des produits d'usage prolongé :

- administration du produit pendant 6 mois sur 300 à 600 personnes (90% des effets indésirables apparaissent en moyenne entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de traitement)

- étude prolongée à 12 mois sur seulement 100 patients pour détecter les effets indésirables tardifs.

Il existe quand même un certain nombre de cas où l'application de cette recommandation est impossible :

- lorsque des éléments de toxicologie, de pharmacodynamie ou de pharmacocinétique sont bien connus pour engendrer des effets indésirables

- lorsqu'il existe des données sur des produits de la même famille

- lorsqu'il s'agit de produits ayant une fréquence d'effets indésirables faible (inférieure à 1 pour 1000)

- quand le nombre d'individus destiné à recevoir le produit est faible.

✓ la déclaration des données de tolérance au cours des essais cliniques :

Un accord sur les événements à déclarer en urgence au cours des études cliniques a été entériné par une recommandation tripartite : « Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting » (12). Ce texte a été élaboré en prenant en compte la réglementation existante pour les produits commercialisés ( CIOMS-1 et CIOMS-2 : Council of International Organization of Medical Sciences).

Il définit les termes de base de la pharmacovigilance des essais cliniques : « adverse event », « adverse drug reaction », « unexpected adverse drug reaction » et détermine les règles de la notification d'un effet indésirable :

- la déclaration de toutes réactions indésirables sérieuses ou inattendues doit être faite dans un délai de 7 jours pour des événements fatals inattendus, et de 15 jours pour des événements sérieux inattendus

- l'utilisation de la circulaire CIOMS est recommandée pour la déclaration.

Ce texte précise également la démarche à adopter dans certains cas :

- la « levée de l'aveugle »
- les produits sous différentes présentations
- la notification des réactions associées au produit de référence ou au placebo
- la notification des réactions après l'arrêt du traitement.

La déclaration des événements indésirables semble bien établie. Cependant des points restent à améliorer : la transmission électronique des données aux Autorités de Santé et la périodicité des rapports de pharmacovigilance. Ces deux sujets souffrent actuellement d'une approche différente des relations administration/industrie selon les pays.

#### ✓ les rapports d'essais cliniques

Une harmonisation des rapports d'études cliniques a paru nécessaire pour simplifier le travail des firmes pharmaceutiques et faciliter l'évaluation des dossiers par les rapporteurs. Le document de la F.D.A, remanié pour être compatible avec les réglementations européenne et japonaise, a servi de source pour l'établissement de la présentation et du contenu du rapport.



En Novembre 1995, le format définitif des rapports d'études cliniques a été adopté par I.C.H.3 : « Structure and Contents of Clinical Study Reports » (13). Ce texte constitue donc une première marche vers le dossier d'A.M.M. international. Il est composé d'une partie commune pour tous les pays (décrivant précisément l'étude clinique) et d'une partie flexible, les annexes (permettant de l'adapter aux exigences de chaque pays).

✓ études dose/réponse :

Une recommandation tripartite, adoptée en Mars 1994 « Dose-Response Information to Support Drug Registration » (14), définit le design et la conduite des essais à réaliser pour démontrer la relation entre un effet thérapeutique et la dose de produit administré. Ces études doivent être menées sur toutes les nouvelles entités chimiques. Ce texte insiste sur le fait que l'utilisation d'une large dose, comme dose de départ, serait un mauvais choix pour les produits ayant une marge thérapeutique faible.

✓ facteurs ethniques et acceptabilité des données étrangères

Ce sujet est très important pour l'acceptabilité des études cliniques, car bon nombre d'études étrangères sont actuellement refusées pour un motif ethnique. Les données entre les Etats-Unis et l'Europe semblent à priori acceptables. Or, le Japon les rejette catégoriquement sans données japonaises. Ainsi le travail de l'harmonisation internationale a été de définir les critères pour lesquels une étude étrangère ne serait pas acceptable. Un premier consensus semble se dessiner sur le polymorphisme génétique (métabolisme variable selon les populations). Il permettrait d'éviter la duplication effectuée par le Japon. Toutefois, il semblerait qu'actuellement il s'agisse plus d'un problème de méthodologie qui rend les extrapolations des données étrangères difficiles.

✓ études spéciales chez les sujets âgés

Ce document a été adopté par le Comité Directeur en Juin 1993 : « Clinical Trials in Special Populations : Geriatrics » (15). Il définit le type d'étude à réaliser sur les nouvelles entités, les nouvelles associations, les nouvelles formulations, qui peuvent être utilisées chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

✓ considération générale pour la conduite des études cliniques classiques

Le but de cette recommandation est de faciliter la compréhension des essais cliniques. Le groupe de travail étudie donc actuellement les points suivants :

- la protection du sujet (harmonisation des prérequis)
- l'approche scientifique du design des études (calcul des effectifs, sélection des sujets, critères d'évaluation ...)
- les phases cliniques du développement (pharmacologie humaine, traitement exploratoire, traitement confirmatoire, usage en condition de traitement).

En parallèle, une réflexion sur une harmonisation de la terminologie clinique a été menée. La quatrième conférence en 1998 devrait assister à de grands progrès dans ce domaine.

En conclusion, le bilan de l'harmonisation internationale dans le domaine de l'EFFICACITE est satisfaisant. La démarche adoptée par I.C.H. permet de répondre à l'enjeu établi dans ce domaine : la mise à disposition d'un médicament efficace et sûr, le plus rapidement possible. La définition des essais cliniques, leur reconnaissance dans les différents pays devraient améliorer considérablement la protection du sujet (réduction des essais, essais mieux ciblés) et réduire les coûts et les délais de développement. Une documentation harmonisée devrait également faciliter les enregistrements internationaux.

## II.3. LA QUALITE

### II.3.1. L'harmonisation internationale et la qualité du médicament

La qualité pharmaceutique d'un médicament est essentielle. Elle garantit la composition, la pureté, les qualités physico-chimiques et la reproductibilité de celui-ci. Elle concerne donc la fabrication, le contrôle et la stabilité du produit. Elle conditionne l'utilisation du médicament.

Des exigences réglementaires internationales hétérogènes ont obligé les industries pharmaceutiques à dupliquer les études concernant la qualité, augmentant de ce fait les coûts et les délais de développement.

Aussi, le travail de l'harmonisation internationale a été d'établir des recommandations communes pour rationaliser les études. Les sujets suivants ont donc été choisis par I.C.H.:

- les études de stabilité des nouveaux principes actifs et des nouveaux produits finis
- la validation des méthodes analytiques
- les impuretés dans les nouveaux principes actifs
- la qualité des produits de biotechnologie.

Parallèlement à ces sujets, les Pharmacopées américaine, européenne et japonaise, ont engagé des travaux d'harmonisation sur les monographies des matières premières et des méthodes d'analyse.

Avant de faire un bilan général sur l'harmonisation des exigences réglementaires dans le domaine de la qualité, nous allons détailler le processus d'harmonisation des études de stabilité des nouveaux principes actifs et des nouveaux produits finis.

### II.3.2. Les études de stabilité des nouveaux principes actifs et des nouveaux produits finis

Les études de stabilité ont pour objectif d'évaluer l'évolution des principes actifs et des produits finis, soumis à différents facteurs : température, humidité, lumière, ... Elles permettent de définir les conditions de stockage, les périodes de réanalyse et la durée de validité de ces produits. La date limite d'utilisation, correspondant à la limite acceptable de produit de dégradation, conditionne la durée de vie du médicament, son activité thérapeutique et sa sécurité d'emploi.

Ces études sont une étape critique du développement d'un nouveau médicament. Elles doivent être menées sur le produit définitif, conditionné dans son emballage prévu pour la commercialisation.

Basées sur des objectifs communs mais répondant à des spécifications particulières au niveau international, les études de stabilité ont fait l'objet d'une recommandation tripartite adoptée en Octobre 1993 : « Stability Testing of New Drug Substances and Products » (16). Cette recommandation définit les conditions d'étude des nouveaux principes actifs et des nouveaux produits finis.

Avant de voir les principaux éléments de cette recommandation, nous allons faire un rapide inventaire des exigences réglementaires des différents pays pour ce type d'étude, avant I.C.H.

### II.3.2.1. La situation avant I.C.H.

Avant le processus I.C.H., les trois régions, Etats-Unis, Europe, Japon, possédaient leurs propres exigences réglementaires pour les études de stabilité :

- la note « 21 CFR 10.90 » qui recommandait les conditions d'études de stabilité à mener aux Etats Unis
- la note explicative « 75/318/EEC Juillet 1988 » qui définissait les études de stabilité pour l'Europe
- la notification N°43 « Handling of data stability testing attached to application for approval of manufacture or import of drug » (Pharmaceuticals and Cosmetics Division) approuvée par le Japon en Février 1991.

Sur le fond, il apparaît que ces différents textes sont pratiquement identiques, cependant quelques divergences peuvent être observées et concernent principalement :

#### ✓ *Les conditions de stockage :*

Les conditions de stockage varient selon les pays en fonction de leurs conditions climatiques propres et également en fonction d'habitudes consacrées par l'usage.

On distingue deux types d'études de stabilité :

- les études de long terme, réalisées dans des conditions normales de stockage
- les études en accéléré, réalisées dans des conditions inhabituelles de stockage (température élevée, humidité relative, lumière ...).

Les tableaux suivants permettent de mettre en évidence les différences des recommandations des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon au niveau des conditions de stockage des produits soumis à des études de stabilité.

## CONDITIONS DE STOCKAGE DES PRINCIPES ACTIFS

Etats-Unis	Europe	Japon
<p>. <u>Etude de long terme:</u> Température ambiante</p> <p>. <u>Etude accélérée :</u> - à 5, 50, et 75°C - au moins 75% HR (si nécessaire) - exposition à des longueurs d'ondes de 190 à 780 nm - exposition à des agents chimiques (acide, base, oxydant)</p>	<p>Aucune condition particulière n'est établie. Le choix du protocole d'étude se fait en fonction des caractéristiques physiques et chimiques du produit : exposition à l'air, à la lumière, aux agents chimiques ...</p>	<p>. <u>Etude de long terme :</u> 25°C ± 2°C ou dans des conditions appropriées</p> <p>. <u>Etude accélérée :</u> - à 60°C (pour un produit stocké normalement à 25°C) ou 30°C (pour un produit stocké au froid) - à 90% HR - exposition à la lumière (1,2.10<sup>6</sup> lux)</p>

## CONDITIONS DE STOCKAGE DU PRODUIT FINI

Etats Unis	Europe	Japon
<p>. <u>Etude de long terme:</u> Température ambiante</p> <p>. <u>Etude accélérée :</u> diverses températures en particulier 40°C et 75% HR.</p>	<p>. <u>Etude de long terme:</u> entre 20 et 30°C et 75% HR</p> <p>. <u>Etude accélérée :</u> - 40°C et 75% HR - exposition à la lumière (naturelle ou artificielle)</p> <p>. <u>Etude dans des conditions variables :</u> de 2 à 8°C ou -15°C</p>	<p>. <u>Etude de long terme :</u> à 25°C ± 2°C ou dans des conditions appropriées</p> <p>. <u>Etude accélérée :</u> - à 60°C (pour un produit stocké normalement à 25°C) ou 30°C (pour un produit stocké au froid) - à 90% HR - exposition à la lumière (1,2.10<sup>6</sup> lux)</p>

✓ *le nombre de lots à tester*

Les Etats-Unis et le Japon recommandent de tester 3 lots de principes actifs ou de produits finis, l'Europe spécifie au moins 2 lots. Toutefois aucune information n'est fournie quant à la taille, le procédé de fabrication, la qualité de ces lots.

✓ *les paramètres des produits de dégradation*

Le Japon exige la détermination des produits de dégradation. Pour la Communauté Européenne, la détermination des produits de dégradation doit être complétée par des études de toxicologie. La F.D.A. détecte, isole, identifie les produits de dégradation. Le mécanisme de dégradation et la quantification des produits de dégradation doivent être établis.

Ainsi ces principales divergences ont conduit à l'élaboration d'une recommandation tripartite visant à rationaliser les études de stabilité et favoriser la reconnaissance de ces études dans les différents pays.

#### II.3.2.2. Les points clés de la recommandation tripartite

Les conditions de stabilité des principes actifs et des produits finis ont fait l'objet d'un consensus entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon traduit dans la recommandation « Stability Testing of New Drug Substances and Products » (16). Ce texte définit les éléments suivants :

- la sélection des lots à tester
- les conditions de stockage des produits
- le conditionnement secondaire requis
- les critères d'évaluation et les spécifications
- l'étiquetage des produits pour leur commercialisation

#### II.3.2.2.1. *La sélection des lots à tester*

Des données de stabilité d'un principe actif ou d'un produit fini sont à fournir sur au moins trois lots, aussi bien dans les conditions accélérées que dans les conditions normales de stockage. A la soumission du dossier d'enregistrement d'A.M.M. des informations sur au moins 12 mois de stabilité sont requises pour les études de long terme.

Les lots de principes actifs doivent être :

- au moins de taille pilote (1/10 du lot industriel)
- fabriqués selon le procédé qui sera utilisé à l'échelle industrielle
- représentatifs de la qualité des lots utilisés pour les études pré-cliniques et cliniques

Les études de stabilité des produits finis portent sur :

- des lots de même formulation, de même dosage et conditionnés dans l'emballage prévu pour la commercialisation
- au moins 2 lots de taille pilote, le troisième peut-être plus petit
- des lots fabriqués avec des lots différents de principes actifs
- des lots fabriqués selon le même procédé que celui qui sera utilisé à l'échelle industrielle.

#### II.3.2.2.2 *Les conditions de conservation*

Des conditions de température et d'humidité sont clairement définies pour les principes actifs et les produits finis :

- Etude de long terme :

25°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) et 60% ( $\pm 5\%$ ) d'humidité relative pendant au minimum 12 mois

- Etude accélérée :

40°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) et 75% ( $\pm 5\%$ ) d'humidité relative pendant au minimum 6 mois.



Cependant si un changement significatif\* apparaît lors de l'essai en accéléré, un essai complémentaire dans des conditions intermédiaires (30°C ( $\pm$  2°C) et 60% ( $\pm$  5%) d'humidité relative) doit être mené.

D'autres conditions de stockage peuvent être suggérées en fonction de la spécificité de stabilité du produit. Les études accélérées sont alors réalisées à une température supérieure de 15°C à la température de stockage recommandée avec un taux d'humidité relative approprié.

*\* Remarque : un changement significatif peut correspondre à :*

- une diminution de teneur en principe actif*
- une teneur en produit de dégradation supérieure à la limite définie*
- une variation de pH hors des limites spécifiées*
- un temps de dissolution supérieur à celui prévu*
- une modification des caractères généraux*

La fréquence des essais est définie tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième, puis tous les ans. Pour l'enregistrement des médicaments, des résultats à 12 mois de stabilité sont exigés. Les compléments de stabilité sont également déposés aux Autorités de Santé en vue d'augmenter la durée de péremption établie par l'A.M.M.

Les études de stabilité à la lumière ne font pas à ce jour l'objet d'un accord tripartite. Des recommandations sont en cours d'élaboration. Elles définissent :

- la source lumineuse : artificielle ou naturelle
- la quantité d'énergie pour l'exposition
- la distance de la source lumineuse par rapport à la substance
- la température de l'échantillon
- la durée d'exposition
- la transmission du conditionnement

#### II.3.2.2.3. *Le conditionnement secondaire*

Les principes actifs et les produits finis doivent être mis en stabilité dans le conditionnement prévu pour la commercialisation.

#### II.3.2.2.4. *Les critères d'évaluation et les spécifications*

Les critères d'évaluation doivent refléter les points clés de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité du produit testé. Les limites d'acceptation de ces critères sont fixées par rapport :

- au profil du produit défini lors des études pré-cliniques et cliniques
- aux limites de libération du produit.

Les principales spécifications retenues pour les études de stabilité sont :

- la teneur en principe actif
- les teneurs limites en produit de dégradation
- les tests de taille de particules ou de cinétique de dissolution, particulièrement intéressants pour les produits finis
- les modifications des caractères généraux (couleur, odeur, pH...)
- les teneurs en conservateurs et leur efficacité de conservation.

Des études statistiques sont suggérées pour définir les durées de péremption ou les dates de réanalyse des produits.

#### II.3.2.2.5. *L'étiquetage*

La détermination des conditions de stockage des produits pharmaceutiques commercialisés est fonction des études de stabilité. Des mentions spéciales doivent être inscrites sur l'emballage secondaire, ces mentions relèvent actuellement des exigences de chaque pays. Un consensus reste donc à établir pour définir des règles d'étiquetage communes.

### II.3.2.3. Conclusion

Cette recommandation tripartite sur les études de stabilité des principes actifs et des produits finis a permis d'harmoniser les conditions de stockage des produits. Cette rationalisation va donc favoriser les enregistrements de ces données dans les différents pays. Toutefois, certains éléments sont encore en pourparlers. En effet les conditions d'étude de stabilité à la lumière, et les règles d'étiquetage des produits restent à définir.

Malgré un travail considérable du groupe Qualité, les études de stabilité définies actuellement dans la recommandation tripartite concernent seulement les nouveaux principes actifs et nouveaux produits finis. Ce texte devra donc étendre les conditions d'étude aux produits essentiellement similaires.

### II.3.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la Qualité

Dans le domaine de la QUALITE, la progression de l'harmonisation a été importante. De nombreux sujets ont fait l'objet d'un consensus international.

#### ✓ validation des techniques analytiques

La validation étudie la fiabilité des techniques d'analyse en déterminant un certain nombre de critères (spécificité, linéarité, exactitude, fidélité, seuil de détection, seuil de quantification, robustesse).

En Octobre 1994, le Comité Directeur a approuvé la recommandation « Test on Validation of Analytical Procedures » (17) qui établit la terminologie et la définition des critères de validation, pour pallier l'hétérogénéité des termes au niveau international.

En ce qui concerne la méthodologie à adopter pour valider une procédure d'analyse, un projet de texte a déjà fait l'objet d'un premier consensus et devrait se traduire prochainement en recommandation tripartite.

### ✓ impuretés des nouveaux principes actifs

Les impuretés des nouveaux principes actifs sont également une préoccupation essentielle du domaine de la Qualité. Une recommandation tripartite « Impurity Testing Guideline : Impurities in New Drug Substances » (18) a été adoptée en Mars 1995. Ce document définit :

- la classification des impuretés : impuretés organiques, inorganiques, solvants résiduels
- la teneur maximale des impuretés admissible dans un principe actif en fonction de la posologie retenue
- les procédures adéquates pour qualifier les impuretés c'est-à-dire évaluer leur sécurité.

Ce texte établit également quelques recommandations sur les nouveaux produits finis élaborés à partir d'un nouveau principe actif. Il constitue donc un support très utile pour les industriels quant à la conduite à tenir vis-à-vis des impuretés.

### ✓ qualité des produits de biotechnologie

En ce qui concerne la qualité des produits de biotechnologie, les discussions, bien que très avancées, ne sont pas à ce jour terminées. Trois sujets sont actuellement en cours d'harmonisation :

- *la validation virale* : l'objectif de l'harmonisation est important : assurer l'absence de contamination virale des produits biotechnologiques. La démarche adoptée dans un premier temps par I.C.H. a été de limiter le domaine d'application aux produits issus des lignées cellulaires. Les réflexions sur ce sujet sont donc à un stade préliminaire et devraient rester une priorité d'harmonisation.

- *la stabilité génétique* : le but de cette étude est de vérifier que le code génétique incorporé dans la cellule hôte ne se transforme pas pendant toute la durée du processus d'élaboration du produit de biotechnologie.

Pour cela, deux méthodes d'analyse sont actuellement reconnues : l'analyse de l'acide nucléique et l'analyse protéique. La combinaison de ces méthodes est fonction des caractéristiques structurales du produit issu de la biotechnologie. Une recommandation définissant ces techniques a donc été adoptée en Novembre 1995 « Quality of Biotechnological Products : Analysis of the Expression Construct in Cells used for Product of R-DNA derived Protein Products » (19).

- *la stabilité des produits* : la recommandation tripartite des études de stabilité des nouveaux principes actifs et produits finis (16) a servi de base pour l'élaboration de la recommandation des études de stabilité des produits de biotechnologie : « Quality of Biotechnological products : Stability Testing of Biotechnological / Biological Products » (20).

Des modifications ont donc été apportées pour répondre aux spécificités des produits de biotechnologie. En effet la durée de conservation minimale a été ramenée à 6 mois (au lieu de 12 mois) et les conditions de stockage sont à définir au cas par cas, en fonction du produit.

La difficulté d'une telle recommandation est de définir des règles suffisamment précises pour des produits ayant une durée de vie de quelques heures à plusieurs années.

#### ✓ monographies de la Pharmacopée

Un effort important a également été mené pour l'harmonisation des Pharmacopées. En effet une trentaine de monographies ont été révisées à ce jour.

Le processus d'harmonisation pour les monographies des Pharmacopées a suivi une démarche parallèle à I.C.H. En effet, des groupes de travail ont été constitués entre les Pharmacopées des différentes régions, pour sélectionner les monographies à harmoniser. Une des trois Pharmacopées (« la Pharmacopée leader ») a été choisie pour travailler plus particulièrement sur une monographie. Un projet de recommandation est préparé et publié au Journal Officiel des Pharmacopées. Le projet fait l'objet d'une enquête publique et les commentaires sont pris en compte par la Pharmacopée leader. Le texte révisé est alors adopté par les différentes Pharmacopées puis mis en application.

En conclusion, l'harmonisation internationale des exigences réglementaires dans le domaine de la Qualité a permis d'établir des recommandations clés. Un effort important doit être maintenu pour établir les recommandations concernant le développement des produits de biotechnologie .

## **CONCLUSION**

Si la première conférence internationale de Bruxelles avait suscité tous les enthousiasmes, Orlando en 1993 avait fait prendre conscience à chacun des difficultés incontournables de l'harmonisation internationale, dues à la confrontation de trois systèmes ancrés dans leurs habitudes. Yokohama en 1995, devait donc faire renaître les espoirs : l'harmonisation internationale des exigences réglementaires pour l'enregistrement des médicaments à usage humain n'était plus une utopie.

Vingt et une recommandations ont aujourd'hui fait l'objet d'un consensus international, soit environ 50 % des sujets définis. Il s'agit d'un progrès incontestable mais cependant insuffisant. Aussi, tous les partenaires ont décidé qu'une quatrième conférence internationale se tiendrait à Bruxelles en 1998, laquelle devrait voir la finalisation des 38 recommandations. Afin d'atteindre ces objectifs il a été décidé de ne pas rajouter de nouveaux sujets.

Que retenir de ce processus d'harmonisation internationale ?

L'Europe apparaît aujourd'hui comme l'élément moteur de cette démarche, du fait de sa longue expérience d'harmonisation et de négociation au sein de la Communauté. Les Japonais, ouverts à la discussion et désireux de sortir de leur isolement, contribuent à amorcer le dialogue, notamment vis-à-vis du troisième partenaire, les Etats-Unis, les moins ouverts aux concessions et ne se remettant pas en cause facilement.

Comme nous avons pu le constater, I.C.H. est un processus complexe. Les différences entre les pays ne simplifient pas les choses et expliquent, sans doute, les retards pris par rapport au calendrier initial. Mais le bilan de cette démarche reste très positif du fait probablement du rythme des conférences et de leur nature publique, qui obligent les acteurs à progresser dans leur réflexion et à aboutir à des consensus internationaux.



Comme tout ce qui touche aux médicaments, l'harmonisation internationale des exigences réglementaires a également un rapport « bénéfice/risque ». Les bénéfices de cette démarche sont une mise à disposition plus rapide de nouveaux médicaments avec une réduction des coûts de développement du fait d'une rationalisation des études. Mais il faut garder à l'esprit le risque d'inflation injustifiée des exigences technico-réglementaires, qui pourrait résulter d'une harmonisation par le haut. En effet, il ne faut pas sous-estimer le risque de telles opérations qui, en raison de l'assaut de compétences qu'elles provoquent, en raison du poids des responsabilités de chacun, en raison quelquefois des excès de protectionnisme, peuvent aboutir à la moins souhaitable des harmonisations : la sommation des recommandations des différents pays.

En ce qui concerne l'application des recommandations adoptées, une enquête conduite auprès de groupes pharmaceutiques des trois régions impliquées dans la démarche I.C.H. a révélé un taux d'utilisation important. En effet près de 70 % des industriels interrogés appliquent ces recommandations, plus particulièrement celles de la QUALITE (80%). Cependant cette étude fait apparaître un déficit de communication sur le cheminement des recommandations et sur leurs utilisations, notamment leurs substitutions aux réglementations en vigueur dans chaque pays.

Quel avenir pour le processus d'harmonisation internationale ?

Trois scénarios sont possibles :

- un arrêt pur et simple après la quatrième conférence. Cela apparaît peu probable compte tenu du travail restant
- la poursuite sur la lancée. Le travail d'harmonisation est loin d'être achevé mais les Autorités de Santé sont-elles prêtes à suivre ?
- repenser un nouveau processus intégrant la mise à jour des recommandations adoptées, la négociation des nouveaux projets d'harmonisation au cas par cas, l'élargissement de cette harmonisation aux produits vétérinaires, cosmétiques.....

Ces suppositions montrent bien que l'harmonisation internationale des exigences réglementaires pour le développement de nouveaux médicaments, ne s'arrêtera pas en 1998. Il convient donc, dès à présent, de concevoir le processus le mieux adapté pour relever les nouveaux challenges de la mondialisation du développement pharmaceutique.

# ANNEXE

## MEMBRE DU COMITE DIRECTEUR

EUROPE	
<p><b>Commission of the European Communities</b> (CEC)</p> <p><b>Mr Fernand Sauer</b> Head of Pharmaceutical Unit Commission of the European Communities Internal Market and Industrial Affairs Brussels, Belgium</p> <p><b>Professor Jean-Michel Alexandre</b> Chairman Committee for Proprietary Medicinal Products</p>	<p><b>European Federation of Pharmaceutical Industries' Association (EFPIA)</b></p> <p><b>Mrs Nelly Baudrihayé, Ph<sup>n</sup></b> Director General European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations Brussels, Belgium</p> <p><b>Ms Emer Cooke</b> Manager, Scientific and Regulatory Affairs European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations Brussels, Belgium</p>
JAPON	
<p><b>Ministry of Health and Welfare</b> (MHW)</p> <p><b>Dr Motoyuki Fujii</b> Director, New Drugs Division Pharmaceutical Affairs Bureau Ministry of Health &amp; Welfare Tokyo, Japan</p> <p><b>Mr Tatsuo Kurokawa</b> Deputy Director, New Drugs Division Pharmaceutical Affairs Bureau Ministry of Health &amp; Welfare Tokyo, Japan</p>	<p><b>Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)</b></p> <p><b>Mr Kumeo Shirota</b> Senior Managing Director Japan Pharmaceutical Manufacturers Association Tokyo, Japan</p> <p><b>Dr Takeshi Akimoto</b> Corporate Medical Adviser Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd Tokyo, Japan</p>

**ETATS-UNIS**

**Food and Drug Administration**  
 (FDA)

**Dr Roger Williams**  
 Associate Director, Science and Medical Affairs  
 Center for Drug Evaluation and Research  
 FDA, Rockville, Maryland

**Dr Elaine C. Esber**  
 Associate Director for Medical and International  
 Affairs, Office of the Director, HFM-30  
 Center for Biologics Evaluation and Research, FDA  
 Bethesda, Maryland

**The Pharmaceutical Research Manufacturers**  
**Association**  
 (PhRMA)

**Dr Alexander Giaquinto**  
 Vice President  
 Worldwide Regulatory Affairs  
 Schering Plough  
 Kenilworth, New Jersey

**Dr John Beary**  
 Senior Vice President for Science and Technology  
 Pharmaceutical Manufacturers Association  
 Washington, D.C.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 « Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products », approuvée par le Comité Directeur le 24 Juin 1993
- 2 « Reproductive Toxicology : Male Fertility Studies », approuvée par le Comité Directeur le 29 Novembre 1995
- 3 « Dose Selection of Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 4 « Guideline on the need for Carcinogenicity of Pharmaceuticals », approuvée par le Comité Directeur le 29 Novembre 1995
- 5 « Genotoxicity Guidance on Specifics Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals », approuvée par le Comité Directeur le 18 Juillet 1995
- 6 « Note for Guidance on Toxicokinetics : The Assessment of systemic Exposure in toxicity Studies », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 7 « Pharmacokinetics : Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 8 The World Medical Association, INC Déclaration d'Helsinki de 1964, révisée à Tokyo en 1975, à Venise en 1983 et à Hong-Kong en 1989
- 9 « Guideline for Investigator's Brochure », approuvée par le Comité Directeur le 29 Mars 1995

- 10 « Guideline for Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 11 « The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 12 « Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 13 « Structure and Contents of Clinical Study Reports », approuvée par le Comité Directeur le 30 Novembre 1995
- 14 « Dose-Response Information to Support Drug Registration », approuvée par le Comité Directeur le 10 Mars 1994
- 15 « Clinical Trials in Special Populations : Geriatrics », approuvée par le Comité Directeur 24 Juin 1993
- 16 « Stability Testing of New Drug Substances and Products », approuvée par le Comité Directeur 27 Octobre 1993
- 17 « Validation of Analytical Procedures », approuvée par le Comité Directeur le 27 Octobre 1994
- 18 « Impurity Testing Guideline : Impurities in New Drug Substances », approuvée par le Comité Directeur le 30 Mars 1995

- 19** « Quality of Biotechnological Products : Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of R-DNA derived Protein Products »  
approuvée par le Comité Directeur 30 Novembre 1995
- 20** « Quality of Biotechnological Products : Stability testing of Biotechnological and Biological Products », approuvée par le Comité Directeur 30 Novembre 1995

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 PF DARCY, DW G HARRON, *ICH proceeding of the first International Conference on Harmonisation*, Brussels 1991
- 2 Charles MARCIANO, *Le médicament : Ethique et Réalité Industrielle : « Concevoir : Recherche et Développement Pharmaceutique »*, Ed de Santé, Jan 1989
- 3 SNIP, *2ème Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments*, Les Cahiers techniques du SNIP Ed SEFEMIM, Journée d'information du 6 Déc 1993
- 4 *Spécial ICH2*, Droit et Pharmacie Actualités, 1993, (45), p. 1-16
- 5 *ICH2 ou l'harmonisation mondiale en marche*, Droit et Pharmacie Actualités, 1993, (45.1) Spécial, p.1-10,
- 6 *Harmonisation Internationale, ICH 3 : J-5, Les enjeux d'ICH3 dans le domaine de la Sécurité et de l'Efficacité*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (44), p.1-8
- 7 *Harmonisation Internationale, les enjeux d'ICH3 dans le domaine de la Qualité*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (44), p.9-12
- 8 *Comité des Spécialités Pharmaceutiques*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (45), p.27-28
- 9 *ICH 3 ou l'irrésistible progression de l'harmonisation mondiale*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (46), p.1-20



- 10 *Harmonisation Internationale, l'après ICH3*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (46), p.7-8,
- 11 *Bilan de l'utilisation des 11 recommandations ICH déjà adoptées*, Droit et Pharmacie Actualités, 1995, (46), p.9-10,
- 12 *ICH2 : Quality et Safety*, Gazette AFAR N° 10, Nov 1993
- 13 *ICH2 ICH3*, Circulaire SNIP N° 94 0012, 6 Jan 1994
- 14 *ICH3*, Circulaire SNIP N° 94 0760, 30 Nov 1994
- 15 *L'Harmonisation des lignes directrices en toxicologie. Le point avant ICH2*, STP Pharma Pratiques, 1993, 3 (5), p.379-382
- 16 *Global Trials : How they eliminate the waste*, Pharma Business, Janv-Fev 1996, p.46-50

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
CHAPITRE I - LE PROCESSUS D'HARMONISATION	
INTERNATIONALE : I.C.H.....	7
I.1. Les partenaires.....	9
I.2. Le Comité Directeur (Steering Committee).....	10
I.3. Les groupes d'experts (Experts Work groups) .....	10
I.4. L'administration d'I.C.H. ....	11
I.5. Les différentes étapes du processus I.C.H.....	11
I.6. Les conférences internationales d'harmonisation I.C.H...	13
CHAPITRE II - LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATION	
DE L'HARMONISATION INTERNATIONALE..	14
II.1. La Sécurité.....	18
II.1.1. L'harmonisation internationale et la sécurité du médicament.....	18
II.1.2. La toxicité sur les fonctions de reproduction.....	19
II.1.2.1. La situation avant I.C.H.....	20
II.1.2.2. Les points clés de la recommandation tripartite.....	27
II.1.2.2.1. <i>Etude de la fertilité et des premiers stades du</i> <i>développement embryonnaire.....</i>	29
II.1.2.2.2. <i>Etude du développement embryonnaire et foetal.....</i>	29
II.1.2.2.3. <i>Etude du développement néonatal.....</i>	30
II.1.2.3. Conclusion.....	31
II.1.3. Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la sécurité.....	31

II.2.	L'Efficacité.....	36
II.2.1.	L'harmonisation internationale et l'efficacité du médicament.....	36
II.2.2.	Les Bonnes Pratiques Cliniques.....	37
II.2.2.1.	La situation avant I.C.H.....	39
II.2.2.2.	Les points clés de l'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques.....	40
II.2.2.2.1.	<i>Les documents à établir au début d'une étude clinique...</i>	43
II.2.2.2.2.	<i>Les documents à établir au cours d'une étude clinique...</i>	45
II.2.2.2.3.	<i>Les documents à établir en fin d'une étude clinique.....</i>	47
II.2.2.3.	Conclusion.....	48
II.2.3.	Bilan de l'harmonisation dans le domaine de l'efficacité.....	48
II.3.	La Qualité.....	53
II.3.1.	L'harmonisation internationale et la qualité du médicament.....	53
II.3.2.	Les études de stabilité des principes actifs et des produits finis.....	54
II.3.2.1.	La situation avant I.C.H.....	55
II.3.2.2.	Les points clés de la recommandation tripartite.....	57
II.3.2.2.1.	<i>La sélection des lots à tester.....</i>	58
II.3.2.2.2.	<i>Les conditions de conservation.....</i>	58
II.3.2.2.3.	<i>Le conditionnement secondaire.....</i>	60
II.3.2.2.4.	<i>Les critères d'évaluation et les spécifications.....</i>	60
II.3.2.2.5.	<i>L'étiquetage.....</i>	60
II.3.2.3.	Conclusion.....	61
II.3.3.	Bilan de l'harmonisation dans le domaine de la qualité.....	61
	CONCLUSION.....	65
	ANNEXE.....	69
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	71
	BIBLIOGRAPHIE.....	74

BON A IMPRIMER N° 20

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

COUSSY (Isabelle) - Développement des médicaments : Harmonisation internationale des exigences réglementaires - 77 f., tabl., 30 cm (Thèse : Pharm. Limoges ; 1996)

---

**RESUME :**

Depuis 1990, un processus d'harmonisation internationale (I.C.H.) des exigences technico-réglementaires des médicaments à usage humain, s'est engagé entre les Autorités de Santé et l'Industrie Pharmaceutique de trois régions : Etats-Unis, Europe et Japon.

L'objectif de cette démarche est d'élaborer des recommandations harmonisées, pour évaluer la SECURITE, l'EFFICACITE et la QUALITE des produits pharmaceutiques, afin de réduire les délais et les coûts de développement. Tous les deux ans sont organisées des conférences internationales pour apprécier le degré d'évolution de l'harmonisation.

Au lendemain de la troisième conférence de Yokohama, nous avons fait un bilan des vingt et une recommandations, ayant déjà fait l'objet d'un consensus international. Le travail réalisé constitue un progrès incontestable pour l'Industrie Pharmaceutique, et devrait donc permettre de répondre aux exigences des diverses Autorités de Santé.

Ainsi, l'harmonisation internationale des exigences réglementaires demeure indispensable pour mettre, le plus rapidement possible, à disposition du patient, des médicaments, tout en garantissant sa SECURITE, son EFFICACITE et sa QUALITE.

---

**MOTS CLES :**

Harmonisation Internationale	Sécurité
Développement des médicaments	Efficacité
Exigences réglementaires	Qualité
Industries Pharmaceutiques	I.C.H.

---

**JURY :**

Président : Mme D. CHULIA, Professeur  
Juges : Mme M.F. DREYFUSS, Maître de Conférences  
M. G. LUKOWICZ, Directeur du développement, J.P. Martin

---